

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP0411643



REC'D. 11 JAN 2005
WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 48 023.4

Anmeldetag:

15. Oktober 2003

Anmelder/Inhaber:

IMTM GmbH, 39120 Magdeburg/DE;
KeyNeurotek AG, 39120 Magdeburg/DE.

Bezeichnung:

Neue Alanyl-Aminopeptidasen-Inhibitoren zur funktionalen Beeinflussung unterschiedlicher Zellen und zur Behandlung immunologischer, entzündlicher, neuronaler und anderer Erkrankungen

IPC:

C 07 D, C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. Dezember 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
im Auftrag

[Handwritten signature]
Rouks

**Neue Alanyl-Aminopeptidasen-Inhibitoren zur funktionellen Beeinflussung
unterschiedlicher Zellen und zur Behandlung immunologischer,
entzündlicher, neuronaler und anderer Erkrankungen**

Zu den ubiquitär vorkommenden Alanyl-Aminopeptidasen gehören die überwiegend als TypII-Membranprotein auftretende Aminopeptidase N (APN, CD13, EC 3.4.11.2) sowie die zytosolische, lösliche Alanyl-Aminopeptidase (EC 3.4.11.14, Puromycin-sensitive Aminopeptidase, Aminopeptidase PS, Enkephalin-abbauende Aminopeptidase). Beide Peptidasen wirken Metall-abhängig und katalysieren die Hydrolyse von Peptidbindungen hinter N-terminalen Aminosäuren von Oligopeptiden, im Falle der APN mit einer Bevorzugung von Alanin am N-Terminus (A. J. Barrett et al.: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press 1998). Alle Hemmstoffe der Aminopeptidase N hemmen auch die zytosolische Alanyl-Aminopeptidase, dagegen existieren spezifische Inhibitoren der zytosolischen Aminopeptidase (M. Komodo et al.: Bioorg. and Med. Chem. 9, 121,2001).

Für beide Enzyme wurden wichtige biologische Funktionen in unterschiedlichen Zellsystemen nachgewiesen. Dies gilt u.a. für das Immunsystem (U. Lendeckel et al.: Intern. J. Mol. Med. 4, 17, 1999; T. Osada et al.: J. Neurosciences 19, 6068, 1999; Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1; Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3; Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/07199), das neuronale System (Internationale Patentanmeldung WO 02/053169 A2 und Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 37 074.9), die Fibroblasten (Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 30 842.3), die Keratinozyten (Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3), die Talgdrüsenzellen/Sebozyten (Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/02356), Tumore sowie für Infektionen durch Viren. Der Rezeptor für Coronaviren, die u.a. die Erkrankung SARS bedingen, ist die Aminopeptidase N. Die Infektion durch Coronaviren wird durch Inhibitoren dieser Peptidase unterdrückt (D. P. Kontoyannis et al.: Lancet 361, 1558, 2003).

Für beide Alanyl-Aminopeptidasen sind unterschiedliche Inhibitoren bekannt (M.-C. Fournie-Zaluski und B. P. Roques: in J. Langner and S. Ansorge, Ectopeptidases, Kluwer Academic/Plenum Publishers, P. 51, 2002; M. Komodo et al.: Bioorg. and Med. Chem. 9, 121, 2001; Y. Hashimoto: Bioorg. and Med. Chem. 10, 461, 2002).

Die isolierte Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analoger Peptidasen, insbesondere die kombinierte Hemmung dieser Peptidasen und der Dipeptidylpeptidase IV und analoger Enzyme führt an Immunzellen zur starken Hemmung der DNA-Synthese und damit der Zellvermehrung sowie zur Veränderung der Zytokinproduktion, insbesondere zur Induktion des immunregulatorisch wirkenden TGF- β 1 (Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1, Internationale Patentanmeldung WO 02/053170 A3). An regulatorischen T-Zellen bewirken Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitoren eine starke Induktion von TGF- β 1 (Internationale Patentanmeldung PCT EP 03 07199). Am neuronalen System wurde durch Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen, insbesondere aber durch kombinierte Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und der Dipeptidylpeptidase IV und analoger Enzyme eine Verminderung bzw. Verzögerung akuter und chronischer zerebraler Schädigungsprozesse nachgewiesen (Internationale Patentanmeldung WO 02/053169 A3 und Deutsche Patentanmeldung DE-A 103 37 074.9). Auch an Fibroblasten (Deutsche Patentanmeldung DE-A D 103 30 842.3), Keratinozyten (Internationale Patentanmeldung WO 02/0531 70) und Sebozyten (Internationale Patentanmeldung PCT EP 03/02356) wurde gezeigt, dass die Inhibition der Alanyl-Aminopeptidasen, insbesondere aber die Hemmung beider Peptidasesysteme, eine Hemmung des Wachstums und eine Veränderung der Zytokinproduktion bewirkt.

Damit ergibt sich der überraschende Sachverhalt, dass die Alanyl-Aminopeptidasen sowie analog wirkende Enzyme fundamentale zentrale biologische Funktionen in unterschiedlichen Organen und Zellsystemen erfüllen und eine Hemmung dieser Enzyme allein, insbesondere aber eine Hemmung dieser Enzyme zusammen mit einer Hemmung der DPIV und analoger Peptidasen, ein neues wirkungsvolles therapeutisches Prinzip für die Behandlung unterschiedlichster, zumeist chronischer Erkrankungen darstellt.

An akzeptierten Tiermodellen konnten die Anmelder inzwischen zeigen, dass insbesondere die kombinierte Gabe von Inhibitoren der beiden Peptidase-Gruppen in der Tat auch in vivo eine Hemmung des Wachstums verschiedener Zellsysteme und eine Unterdrückung einer überschießenden Immunantwort, chronisch-entzündlicher Vorgänge sowie zerebraler Schädigungen bewirkt (Internationale Patentanmeldung WO 01/89569 A1).

Die bisherigen Ergebnisse wurden überwiegend mit Hilfe bekannter, in der Literatur beschriebener und z.T. kommerziell zugänglicher Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidasen allein und insbesondere in Kombination erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, weitere wirksame Inhibitoren der Alanyl-Aminopeptidasen aufzufinden. Insbesondere sollten niedermolekulare, einfach zugängliche Verbindungen gefunden werden, die eine effektive, d. h. wirksame Inhibition der Alanyl-Aminopeptidasen und analoger Enzyme zulassen.

Im Rahmen eines high-throughput-screenings von Substanzbanken wurden nun überraschend neuartige, überwiegend nicht-peptidische, niedermolekulare, Inhibitoren für die Gruppe der Alanyl-Aminopeptidasen gefunden.

Die Erfindung betrifft daher Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 nach den Patentansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 sowie Tautomere und Stereoisomere der genannten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

In besonderen Ausführungsformen betrifft die Erfindung spezielle, unter die obigen allgemeinen Formeln A1 bis A14 fallende, bevorzugte Verbindungen der besonderen Formeln A1.001 bis A14.003, die beispielhaft, jedoch nicht beschränkend in den Patentansprüchen 2, 4, 6, 8,

10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 und 28 in Form von Tabellen aufgelistet sind, sowie Tautomere und Stereoisomere der genannten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1.001 bis A14.003 und pharmazeutisch annehmbare Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

Die Erfindung betrifft weiter pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 umfassen, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.

Die Erfindung betrifft weiter kosmetische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 umfassen, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvantien.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder gegebenenfalls auch kosmetischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und Therapie einer ganzen Anzahl von Erkrankungen, die in den Ansprüchen 33 bis 45 beispielhaft beansprucht sind. In besonderen Ausführungsformen, jedoch nicht beschränkend, können erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere die in den Tabel-

len 1 bis 14 aufgeführten, besonders bevorzugten Einzelverbindungen A1.001 bis A14.003, als solche oder als Ausgangsstoffe für weitere Substanzen und in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme zur Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) genutzt werden.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme, und zwar allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung mindestens einer Verbindung einer der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der vorgenannten pharmazeutischen oder gegebenenfalls auch kosmetischen Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie einer ganzen Anzahl von Erkrankungen, die in den Ansprüchen 48 bis 60 beispielhaft beansprucht sind. In besonderen Ausführungsformen, jedoch nicht beschränkend, können erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere die in den Tabellen 1 bis 14 aufgeführten, besonders bevorzugten Einzelverbindungen A1.001 bis A14.003, als solche oder als Ausgangsstoffe für weitere Substanzen und in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-

entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) genutzt werden.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

Die Erfindung betrifft weiter ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Therapie einer der in den Ansprüchen 63 bis 76 beanspruchten Erkrankungen bzw. Zuständen unter Hemmung der Aktivität der Alanylpeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formeln A1 bis A14 oder mindestens einer der obigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

Der Begriff „analoge Enzyme“, wie er in der vorliegenden Beschreibung und in den Patentansprüchen verwendet wird, bezieht sich auf Enzyme, die eine der membranständigen Alanyl-Aminopeptidase analoge Enzymaktivität aufweisen, wie dies beispielsweise für die zytosolische Alanyl-Aminopeptidase gilt. Der Begriff ist in diesem Sinne auch in der oben zitierten Druckschrift „A. J. Barrett et al.: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press 1998“ erläutert.

In den allgemeinen Formeln A1 bis A14, wie sie sich aus den Ansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 in allgemeiner Form ergeben, stehen die Reste R_n, also die Reste R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ und R₁₃ jeweils unabhängig voneinander für einen Rest, der gewählt ist aus der aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino.

Im einzelnen bedeuten die Reste R_n in erfindungsgemäßen Ausführungsformen dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkyl-Gruppen mit 1 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, sec-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, 3-Methylpentyl, 2-Ethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl sowie für die Reste Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl alle geradkettigen und verzweigten Isomere. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkyl-Gruppen mit 1 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl und tert-Butyl noch mehr bevorzugt.

In anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen bedeuten die Reste R_n dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Vinyl, Allyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, sowie für die Reste Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Nonenyl, Decenyl, Undecenyl und Dodecenyl alle geradkettigen und verzweigten und hinsichtlich der Stellung der C=C-Doppelbindung denkbaren Reste. In weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsformen können die Reste R_n auch für geradkettige und verzweigte Alkenylgruppen mit mehreren Doppelbindungen stehen. Bevorzugte Reste aus dieser Gruppe stellen die Butadienyl-Gruppe und die Isoprenyl-Gruppe dar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkenyl-

Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Vinyl, Allyl, 1-Butenyl und 2-Butenyl noch mehr bevorzugt.

In anderen erfindungsgemäßen Ausführungsformen bedeuten die Reste Rn dann, wenn sie für unsubstituierte geradkettige oder verzweigte Alkinylgruppen mit 2 bis 12 C-Atomen stehen, in bevorzugten Ausführungsformen Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, sowie für die Reste Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl, Decinyl, Undecinyl und Dodecinyl alle geradkettigen und verzweigten und hinsichtlich der Stellung der C≡C-Dreifachbindung denkbaren Reste. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt aus der vorgenannten Gruppe sind Alkinyl-Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen; von diesen sind die Reste Ethinyl, Propinyl, 1-Butinyl und 2-Butinyl noch mehr bevorzugt.

Sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyl-Reste können erfindungsgemäß in einer weiteren Ausführungsform substituiert sein. Die Substituenten können an beliebigen Positionen des aus Kohlenstoffatomen gebildeten Grundgerüsts stehen und können gewählt sein aus der Gruppe, die besteht aus Halogenatomen wie Fluor, Chlor, Brom und Iod, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest und unsubstituierten oder mit einem oder zwei Alkylresten mit jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 C-Atomen substituierten Aminogruppen.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung bedeuten die Reste Rn in den allgemeinen Formeln A1 bis A14 C₁- bis C₁₂-Alkoxy-Reste oder C₁- bis C₁₂-Alkylthio-Reste. Für die C₁- bis C₁₂-Alkylgruppen dieser Alkoxy- bzw. Alkylthio-Reste gelten die vorstehend genannten Definitionen der geradkettigen und verzweigten Alkyl-Reste ebenfalls. Besonders bevorzugt sind geradkettige C₁- bis C₆-Alkoxy-Reste und geradkettige C₁- bis C₆-Alkylthio-Reste, und besonders bevorzugt sind die Reste Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Methylthio, Ethylthio und n-Propylthio.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung können die Reste Rn der allgemeinen Formeln A1 bis A14 auch stehen für unsubstituierte oder substituierte Cycloalkyl-Reste. Diese können erfindungsgemäß bevorzugt drei bis acht Atome im Ring enthalten und können entweder aus-

schließlich aus Kohlenstoff-Atomen bestehen oder ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Besonders bevorzugt unter den rein carbocyclischen Ringen sind die Reste Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl und Cycloheptatrienyl; Beispiele für Heteroatome enthaltende Cycloalkyl-Reste sind in weiteren Ausführungsformen der Erfindung die Reste Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl. Mögliche Substituenten an diesen carbocyclischen oder heterocyclischen Cycloalkylresten können gewählt sein aus der obigen Gruppe von Substituenten für lineare Alkyl-Gruppen.

In weiteren Ausführungsformen der Erfindung können die Reste R_n an den Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 stehen für unkondensierte oder kondensierte gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltende Aryl-Reste. Die Aryl-Reste können aus einem oder mehreren Ringen, bei mehreren Ringen bevorzugt aus zwei Ringen, bestehen; ein Ring kann weiter bevorzugt fünf, sechs oder sieben Ringglieder aufweisen. Bei aus mehreren aneinander kondensierten Ringen bestehenden Systemen sind Benzokondensierte Ringe besonders bevorzugt, d. h. Ringsysteme, in denen zumindest einer der Ringe ein aromatischer Sechsring ist. Besonders bevorzugt sind die rein aus Kohlenstoff-Atomen bestehenden Aryl-Reste gewählt aus Phenyl, Cyclopentadienyl, Cycloheptatrienyl und Naphthyl; besonders bevorzugte Heteroatome enthaltende Aryl-Reste sind beispielsweise gewählt aus Indolyl, Cumaronyl, Thionaphthenyl, Chinoliny (Benzopyridyl), Chinazoliny (Benzopyrimidinyl) und Chinoxyliny (Benzopyrazinyl).

Sowohl aus einem Ring bestehende als auch aus mehreren Ringen bestehende, sowohl nur Kohlenstoffatome enthaltende wie auch Heteroatome enthaltende Aryl-Reste können erfindungsgemäß in einer weiteren Ausführungsform substituiert sein. Die Substituenten können an beliebigen Positionen des Ringsystems, sowohl an den Kohlenstoffatomen als auch an den Heteroatomen stehen und können beispielsweise gewählt sein aus der Gruppe, die besteht aus Halogenatomen wie Fluor, Chlor, Brom und Iod, Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest und unsubstituierten oder mit einem oder

zwei Alkylresten mit jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 C-Atomen substituierten Aminogruppen.

Die Reste Rn (= R1 bis R13) können erfindungsgemäß weiter auch für unsubstituierte Amino-Reste ($-NH_2$) oder unsubstituierte Imino-Reste ($-NH-$) oder für substituierte Amino-Reste ($-NHRm$ oder $-NRIRm$) oder substituierte Imino-Reste ($>NRM$) stehen. Darin haben die Substituenten R1 und Rm die oben im einzelnen für die Reste Rn definierten Bedeutungen und können gleich oder verschieden sein.

Die Reste Rn (= R1 bis R13) können erfindungsgemäß weiter auch für unsubstituierte Carbonyl-Reste ($H-(C=O)-$) oder unsubstituierte Thiocarbonyl-Reste ($H-(C=S)-$) oder für substituierte Carbonyl-Reste ($Rm-(C=O)-$) oder substituierte Thiocarbonyl-Reste ($Rm-(C=S)-$) stehen. Darin haben die Substituenten Rm substituierter Carbonyl-Reste oder substituierter Thiocarbonyl-Reste die oben im einzelnen für die möglichen Substituenten der Reste Rn definierten Bedeutungen.

Erfindungsgemäß können die vorgenannten Reste Rn (= R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12 und/oder R13) mit den jeweiligen Grundstrukturen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 über eines ihrer Kohlenstoffatome verbunden sein. Es ist jedoch in einer alternativen Ausführungsform genauso gut möglich, daß die Reste Rn mit den jeweiligen Grundstrukturen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 über das Heteroatom oder eines ihrer Heteroatome verbunden sind.

In mehreren der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (beispielsweise in den allgemeinen Formeln A1, A6 (also A6a, A6b und A6c), A8, A14) stehen Y, Y1 und Y2 für Reste, die über eine C=Y-Doppelbindung (bzw. C=Y1-Doppelbindung und/oder C=Y2-Doppelbindung) mit der Grundstruktur der jeweiligen Formel verbunden sind. Die Reste Y stehen in den allgemeinen Formeln, in denen sie vorkommen, jeweils unabhängig voneinander für einen der über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebundenen Reste O, S oder NRn, beispielsweise NR3 oder NR4 oder NR5, wobei in letzteren die Reste Rn (beispielsweise R3 oder R4 oder R5) die oben genannten Bedeutungen haben können, einschließlich der Bedeutung Wasser-

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A14 stehen X für N oder CH oder CR8, P, P=O, P(OH)₂, P(OH)(OR8) oder P(OR8)(OR9) und Z für NH, NR10, O oder S. Darin haben die Reste R8, R9 und R10 die oben angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der in den Ansprüchen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 und 27 definierten allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und die Verbindungen A1.001 bis A14.003 in den Tabellen 1 bis 14 in den Ansprüchen 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 und 28 im besonderen können nach an sich aus der Literatur bekannten Verfahren hergestellt werden bzw. sind kommerziell erhältlich.

Beansprucht werden die den allgemeinen Formeln A1 bis A14 entsprechenden Verbindungen im allgemeinen und die in den Tabellen 1 bis 14 genannten speziellen Verbindungen A1.001 bis A14.003 in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung zur Verwendung in der Medizin. Der Begriff „zur Verwendung in der Medizin“ wird hier wie in den Patentansprüchen in seiner breitesten Bedeutung verstanden und bezieht sich auf alle denkbaren Anwendungsbereiche, in denen die durch die vorliegende Erfindung definierten Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis 14, und in bevorzugten Ausführungsformen die Verbindungen A1.001 bis A14.003, wie sie speziell in den Tabellen 1 bis 14 aufgeführt sind, Wirksamkeit im Zusammenhang mit medizinisch relevanten Zuständen des Säugerkörpers, insbesondere des menschlichen Körpers, entfalten können.

Im Zusammenhang mit solchen medizinisch relevanten Zuständen findet eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 in allgemeinen und eine Verwendung der bevorzugten Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 entweder in Form der Verwendung einer Einzelverbindung oder in Form der Verwendung mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (insbesondere der bevorzugten Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14) statt. Ebenfalls im Rahmen der Erfindung liegt eine Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, bevorzugt einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe, die gewählt ist aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14, in Kombination mit

stoff. Besonders bevorzugt steht Y für über eine Doppelbindung an ein C-Atom gebundenes O.

In mehreren der allgemeinen Formeln A1 bis A14 (beispielsweise in den allgemeinen Formeln A3, A9, A12, A14) stehen X, X1, X2 und Z für Reste, die über je eine C-X-Einfachbindung (bzw. C-X1-Einfachbindung oder C-X2-Einfachbindung) oder eine C-Z-Einfachbindung an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind. Die Reste X und Z stehen in den allgemeinen Formeln, in denen sie vorkommen, jeweils unabhängig voneinander für einen der über je eine Einfachbindung an zwei verschiedene Kohlenstoffatome gebundenen Reste >NH, >NRn (z. B. >NR5 oder >NR10), -O-, -S-, -CH₂-, -CHRn- oder -CRn-, worin die Reste Rn die oben angegebene Bedeutung haben, oder stehen für einen der über je eine Einfachbindung an drei verschiedene Kohlenstoffatome gebundenen Reste >N-, >CH- oder >CRn- (z. B. >CR8- oder >CR9-), worin Rn (z. B. R8, R9) die oben angegebenen Bedeutungen haben.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A6 steht Z für P oder S.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A8 stehen X und Z unabhängig voneinander für Reste aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl und Amino (NH₂, NHR1, NR1R2), worin alle vorgenannten Bedeutungen von X und Z denjenigen für Alkoxy, Alkylthio, Aryl, Cycloalkyl und Amino entsprechen, die oben für die Reste Rn der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im einzelnen definiert wurden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel A12 können X1 und X2 gleich oder verschieden sein und sind unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatom(e) aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl oder Cycloalkyl, Hydroxy, Thiol, und Amino (NH₂, HNR1, NR1R2). Darin haben R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen.

anderen Wirkstoffen, beispielsweise mit einer oder mehreren Verbindungen, die Wirksamkeit in der Inhibition von Alanyl-Aminopeptidasen oder von analogen Enzymen (also Enzymen mit gleicher Substratspezifität) und/oder Wirksamkeit in der Inhibition anderer Enzyme, bei- spielsweise der Dipeptidylpeptidase IV (DPIV) oder von analogen Enzymen (also Enzymen mit gleicher Substratspezifität), aufwiesen. Beispiele solcher als Enzyminhibitor wirksamen Verbindungen werden in am gleichen Anmeldetag wie die vorliegende Anmeldung einge- reichten parallelen Anmeldungen derselben Anmelder und in den eingangs zitierten Anmel- dungen der Anmelder genannt, die durch die Inbezugnahme hinsichtlich ihres Offenbarungs- gehalts in die vorliegende Beschreibung übernommen werden.

Spezielle Beispiele von als Inhibitor der Alanylaminopeptidase wirksamen Inhibitoren, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind und gegebenenfalls zusammen mit den Verbin- dungen gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere mit einer oder mehreren der Ver- bindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14, verwendet werden können, schließen beispielsweise ein: Actinonin, Leuhistin, Phebestin, Amastatin, Bestatin, Probestin, β -Aminothiole, α -Aminophosphinsäuren, α -Aminophosphinsäurederivate, vorzugsweise D- Phe- ψ -PO(OH)-CH₂]Phe-Phe. Besonders bevorzugte bekannte und gemeinsam mit den Verbindungen gemäß der Erfindung zu verwendende Inhibitoren für die Alanyl-Amino- peptidase sind Bestatin (Ubenimex), Actinonin, Probestin, Phebestin, RB3014 oder Leuhistin.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine, gegebenenfalls auch zwei oder sogar noch mehr, Verbindung(en) der allge- meinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14, umfassen. Solche pharmazeutischen Zubereitungen umfassen eine oder mehrere der genannten Verbindungen jeweils in einer solchen Menge, wie sie zur Entfaltung einer pharmazeutischen Wirkung erforderlich ist. Solche Mengen kann der Fachmann im einzelnen anhand von wenigen Routinetests leicht und ohne erfinderisches Zu- tun ermitteln; sie liegen im allgemeinen in Bereichen von 0,01 bis 1000 mg jeder der Verbin- dungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14, pro Darreichungseinheit, noch weiter bevorzugt in Bereichen von 0,1 bis 100 mg jeder der genannten Verbindungen pro Darreichungseinheit.

Auf den jeweiligen einzelnen Säugerorganismus bzw. menschlichen Organismus abgestimmte Mengen kann darüber hinaus der Fachmann leicht ermitteln und gegebenenfalls auch vorsehen, daß eine ausreichende Konzentration der zu verwenden Verbindun(en) durch Darreichung geteilter oder mehrerer Darreichungsformen erreicht wird.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft kosmetische Zubereitungen, die mindestens eine, gegebenenfalls auch zwei oder sogar noch mehr, Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14, umfassen. Solche kosmetischen Zubereitungen umfassen eine oder mehrere der genannten Verbindungen jeweils in einer solchen Menge, wie sie zur Entfaltung einer gewünschten, beispielsweise kosmetischen Wirkung erforderlich ist. Solche Mengen kann der Fachmann im einzelnen anhand von wenigen Routinetests leicht und ohne erfinderisches Zutun ermitteln; sie liegen im allgemeinen in Bereichen von 0,01 bis 1000 mg jeder der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14, besonders bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14, pro Darreichungseinheit, noch weiter bevorzugt in Bereichen von 0,1 bis 100 mg jeder der genannten Verbindungen pro Darreichungseinheit. Auf den jeweiligen einzelnen Säugerorganismus bzw. menschlichen Organismus abgestimmte Mengen kann darüber hinaus der Fachmann leicht ermitteln und gegebenenfalls auch vorsehen, daß eine ausreichende Konzentration der zu verwenden Verbindung(en) durch Darreichung geteilter oder mehrerer Darreichungsformen erreicht wird.

Die eine oder mehreren Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung oder diese enthaltende pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen werden simultan mit bekannten Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen (Adjuvantien) verabreicht. Solche Träger- und Hilfsstoffe sind dem Fachmann als solche und auch hinsichtlich ihrer Funktion und Anwendungsweise bekannt und bedürfen daher an dieser Stelle keiner detaillierten Erläuterung.

Von der Erfindung umfaßt sind auch pharmazeutische Zubereitungen, die umfassen: einen oder mehrere der Inhibitoren der DP IV bzw. der Inhibitoren von Enzymen mit DP IV-analoger Enzymaktivität oder/und der Inhibitoren der APN bzw. der Inhibitoren von Enzymen

mit APN-analoger Enzymaktivität gemäß dem Stand der Technik, zusammen mit einer oder mehreren Verbindung(en) der allgemeinen Formeln A1 bis A14, insbesondere bevorzugt zusammen mit einer oder mehreren der Verbindungen, die aus den Verbindungen A1.001 bis A14.003 der Tabellen 1 bis 14 ausgewählt sind, in räumlich getrennter Formulierung in Kombination mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen zur gleichzeitigen oder zeitlich unmittelbar aufeinanderfolgenden Verabreichung mit dem Ziel einer gemeinsamen Wirkung.

Die Verabreichung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 bzw. pharmazeutischer oder kosmetischer Zubereitungen, die eine oder mehrere der vorgenannten Verbindungen zusammen mit an sich üblichen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen umfassen, erfolgt einerseits als topische Applikation in Form von z.B. Cremes, Salben, Pasten, Geleien, Lösungen, Sprays, Liposomen und Nanosomen, Schüttelmixturen, "pegyierte" Formulierungen, degradierbaren (d. h. unter physiologischen Bedingungen abbaubaren) Depot-Matrizes, Hydrokolloidverbänden, Pflastern, Mikroschwämmen, Prepolymeren und ähnlichen neuen Trägersubstraten, Jet-Injektion bzw. anderen dermatologischen Grundlagen/Vehikeln einschließlich instillativer Applikation, und andererseits als systemische Applikation zur oralen, transdermalen; intravenösen, subcutanen, intracutanen, intramuskulären, intrathekalen Anwendung in geeigneten Rezepturen bzw. in geeigneter Galenik.

Erfnungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Inhibitoren analoger Enzyme verwendet.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch pharmazeutische oder

kosmetische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Inhibitoren analoger Enzyme verwendet.

In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch eine Verwendung von pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen, Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen, Haut- und Schleimhauterkrankungen, beispielsweise Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände, akuten neuronalen Erkrankungen, wie beispielsweise Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen, von chronischen neuronalen Erkrankungen, beispielsweise von Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und von Amyotropher Lateralsklerose, von Artherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), von Tumoren, Metastasierungen, von Prostatakarzinom, von Schwerem Akutem Respiratorischen Syndrom (SARS) und von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 einzeln oder in Kombination,

oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen. Als ein Beispiel einer solchen Anwendung kann die Verwendung einer oder mehrerer der vorgenannten Verbindungen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen enthält, bei allogenen Nieren- oder Stammzell-Transplantationen genannt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßungs- oder Entzündungsreaktionen an oder durch in einen Organismus implantierte medizinische Gegenstände („medical devices“). Dies können beispielsweise Stents, Gelenkimplantate (Kniegelenk-Implantate, Hüftgelenk-Implantate), Knochen-Implantate, Herz-Schrittmacher oder andere Implantate sein. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und bevorzugt die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 einzeln oder in Kombination, oder auch der pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der genannten Verbindungen umfassen, in der Weise, daß die Verbindung(en) oder Zusammensetzung(en) in Form einer Beschichtung oder Benetzung auf den Gegenstand bzw. die Gegenstände aufgebracht werden oder mindestens eine der Verbindungen oder Zusammensetzungen stofflich dem Material des Gegenstandes / der Gegenstände beigemischt wird. Auch in diesem Fall ist natürlich möglich, mindestens eine der Verbindungen oder Zusammensetzungen – gegebenenfalls zeitlich abgestuft oder parallel – lokal oder systemisch zu verabreichen.

In gleicher Weise wie vorstehend beschrieben – und für die vergleichbaren Zwecke bzw. zur Prophylaxe und Therapie der vorstehend beispielhaft, jedoch nicht abschließend genannten Erkrankungen und Zustände – können die Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen und die Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14

in bevorzugten Ausführungsformen, sowie die vorstehend beschriebenen, die genannten Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen und kosmetischen Zusammensetzungen allein oder in Kombination mehrerer von ihnen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der o. g. Krankheiten oder Zustände verwendet werden. Diese können die genannten Verbindungen in den vorstehend genannten Mengen umfassen, gegebenenfalls zusammen mit an sich bekannten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.

Die Erfindung betrifft abschließend auch ein Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der obigen detaillierten Beschreibung in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge. Die Mengen einer der Verbindungen der allgemeinen Formeln A1 bis A14 im allgemeinen bzw. der Verbindungen A1.001 bis A14.003 gemäß den Tabellen 1 bis 14 liegen – wie oben angegeben – im Bereich von 0,01 bis 1000 mg einer Verbindung pro Verabreichungseinheit, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg pro Verabreichungseinheit.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung gemäß der vorstehenden detaillierten Beschreibung in einer für die Beeinflussung der Enzymaktivität erforderlichen Menge. Auch in diesen Fällen bewegen sich die Mengen der Verbindung(en) im oben angegebenen Bereich.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Prophylaxe und Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen, beispielsweise Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS) und insbesondere der oben im einzelnen genannten Erkrankungen, durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen

Zusammensetzung gemäß der vorstehenden detaillierten Beschreibung in einer für die Prophylaxe oder Therapie der jeweiligen Erkrankung erforderlichen Menge. Auch in diesen Fällen bewegen sich die Mengen der Verbindung(en) im oben angegebenen Bereich von 0,01 bis 1000 mg einer Verbindung pro Verabreichungseinheit, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg pro Verabreichungseinheit.

Die Erfindung wird nachfolgend durch spezielle bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert. Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen jedoch nicht der Beschränkung der Erfindung, sondern ausschließlich deren beispielhafter Erläuterung.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

Inhibitonscharakteristika neuartiger Hemmstoffe der Alanyl-Aminopeptidasen.

In den nachfolgenden Tabellen 1 bis 14 sind neue Hemmstoffe zusammengefasst, für die durch die Anmelder gezeigt werden konnte, dass diese in der Lage sind, Alanyl-Aminopeptidasen in ihrer enzymatischen Aktivität zu inhibieren. Die gemessenen Inhibitonscharakteristika sind als IC-50- oder ID-50-Werte (letztere markiert mit „*“) für beide Enzyme angegeben. Die enzymatische Aktivität wurde mit Hilfe des fluorogenen Substrates/Produktes (Ala)₂-Rhodamin 110 ermittelt.

Tabelle 1:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A1.001		0.8*
A1.002		5.6
A1.003		6.3
A1.004		6.4
A1.005		7.3
A1.006		7.5
A1.007		8.4

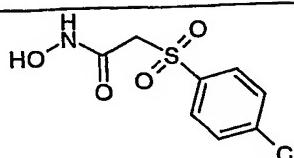
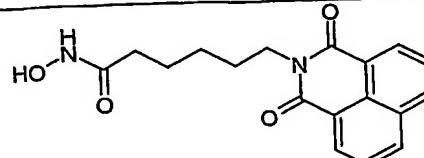
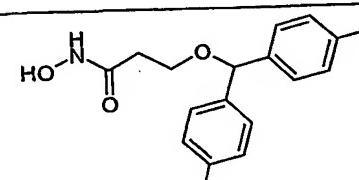
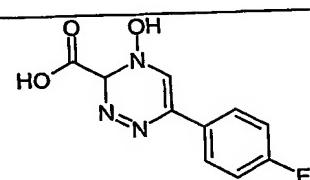
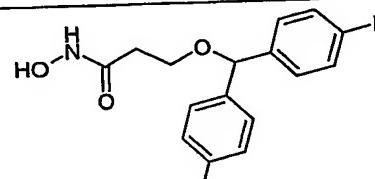
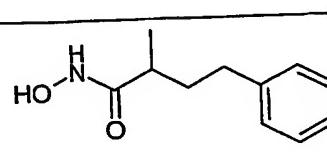
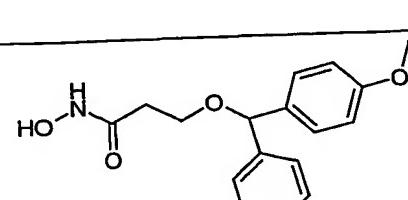
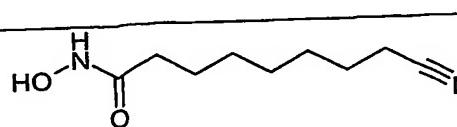
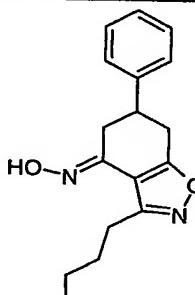
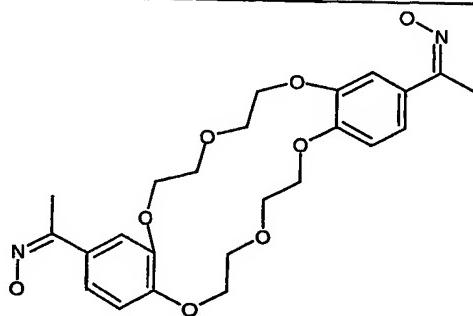
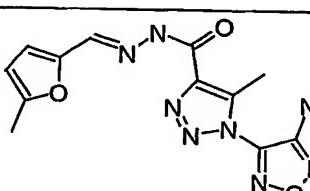
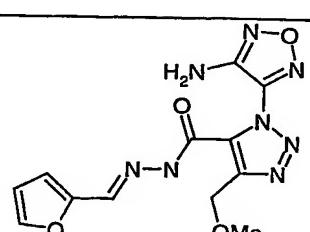
A1.008		11.5
A1.009		14.1
A1.010		14.2
A1.011		17.1
A1.012		21.8
A1.013		25.2
A1.014		33.0
A1.015		80.6

Tabelle 2:

Verbindung Nr.	Struktur	IC50 _{APN} [μ M]
A2.001		2.2
A2.002		8.64
A2.003		10.9
A2.004		12.5

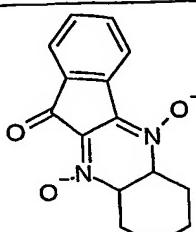
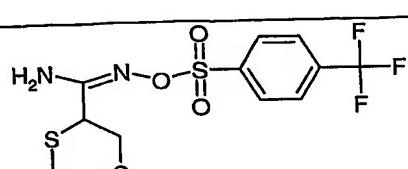
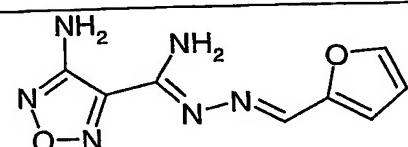
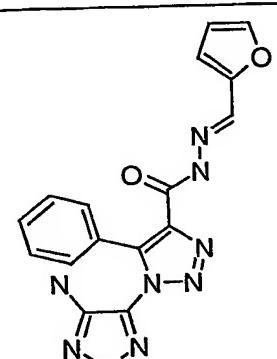
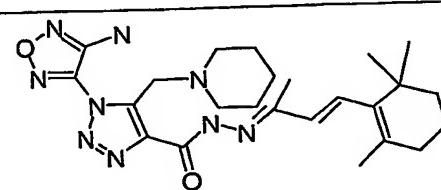
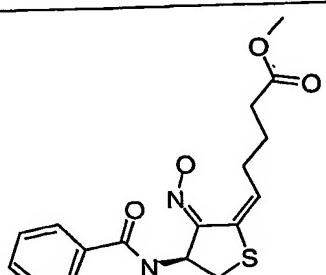
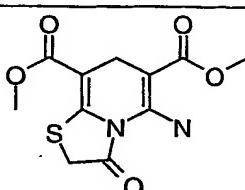
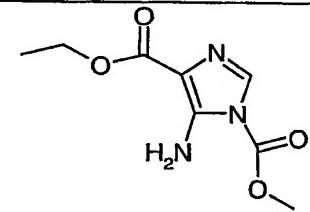
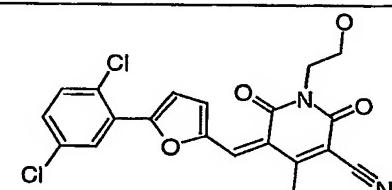
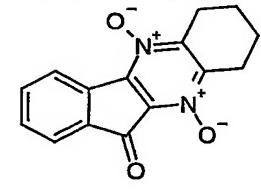
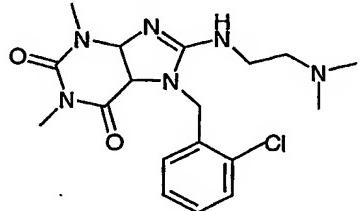
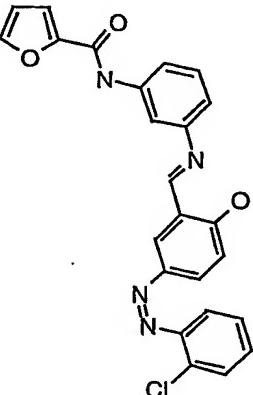
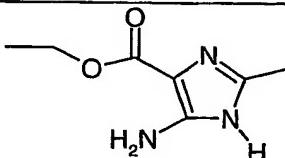
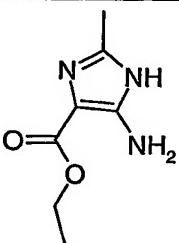
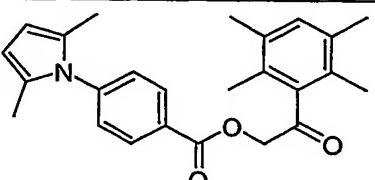
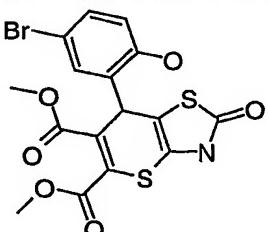
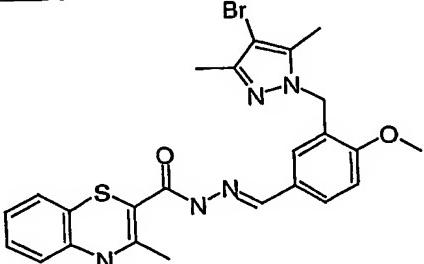
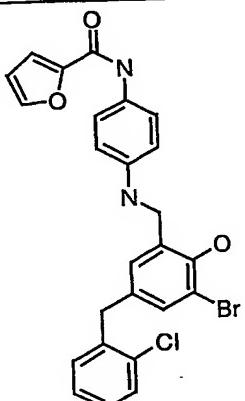
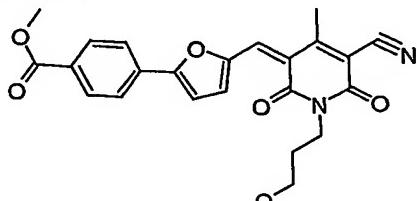
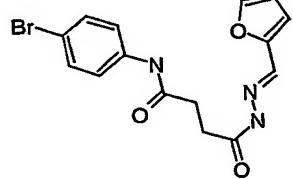
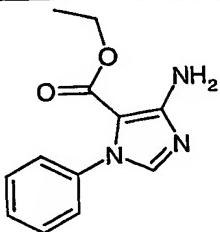
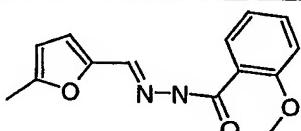
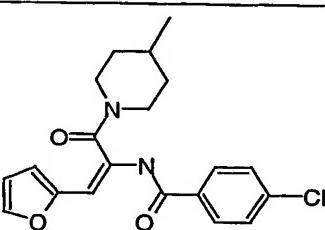
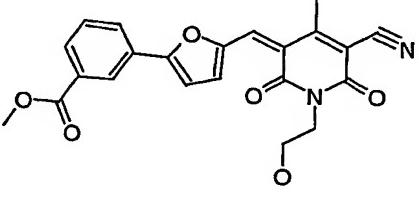
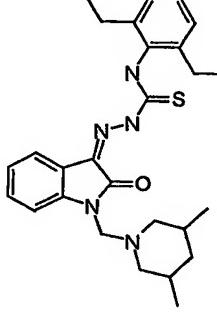
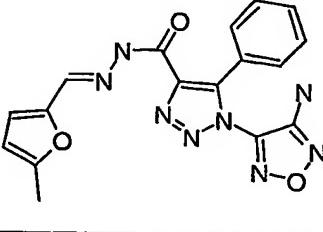
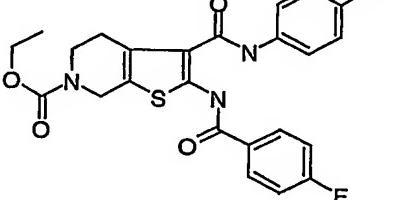
A2.005		13.7
A2.006		13.4
A2.007		14.6
A2.008		46.6
A2.009		74.6
A2.010		93.6

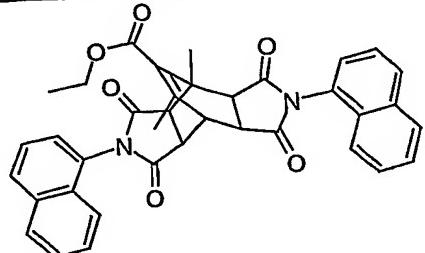
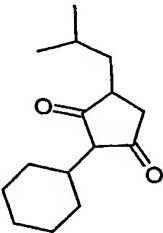
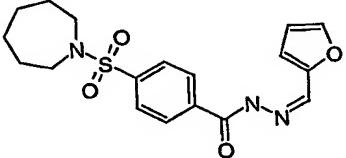
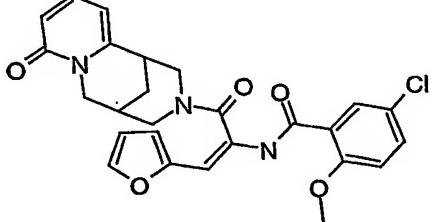
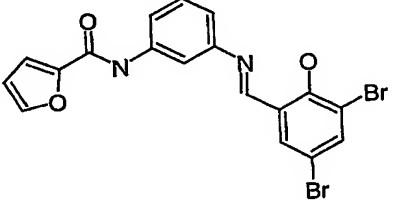
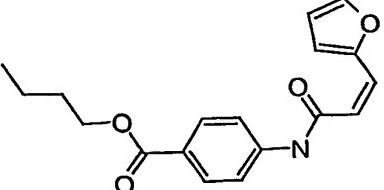
Tabelle 3:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μ M]
A3.001		"positively very high active", means beyond measurement-scale"
A3.002		0.9*
A3.003		1.2*
A3.004		2.0*
A3.005		2.0*

A3.011		3.6
A3.012		4.3
A3.013		4.3
A3.014		4.5
A3.015		4.7

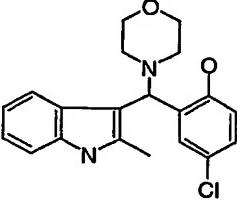
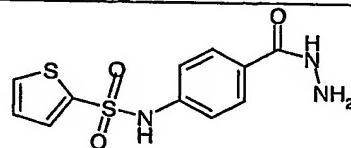
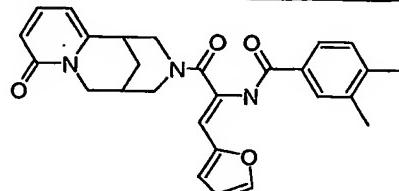
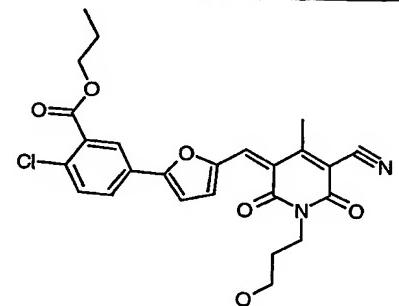
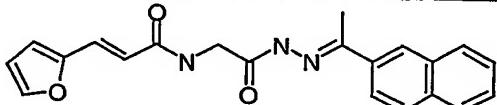
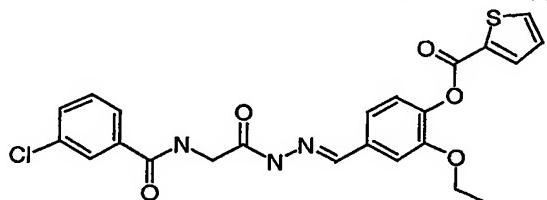
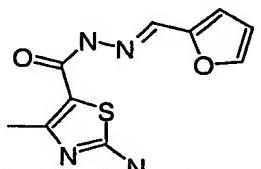
A3.016		4.8
A3.017		4.9
A3.018		5.0
A3.019		5.2
A3.020		5.4

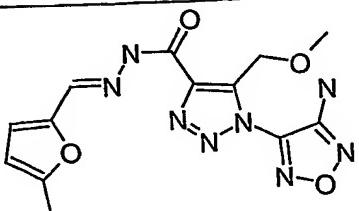
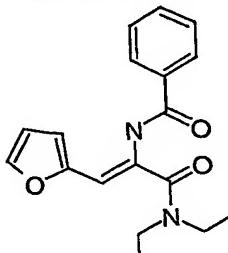
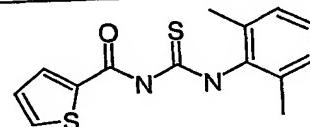
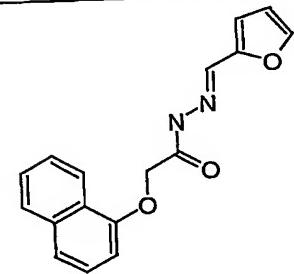
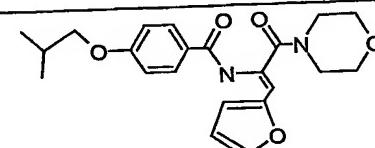
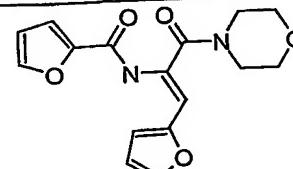
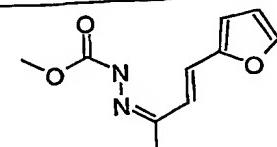
A3.021		6.0
A3.022		6.2
A3.023		6.3
A3.024		6.6
A3.025		6.9
A3.026		7.3

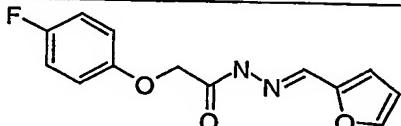
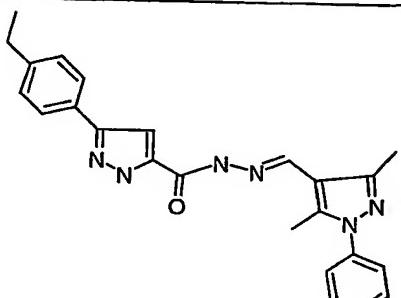
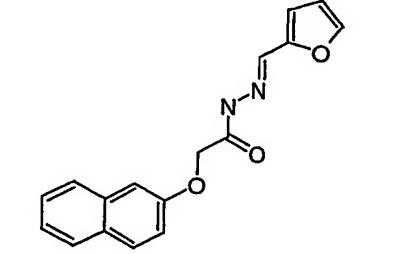
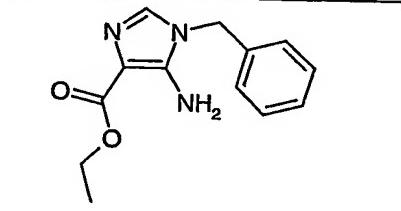
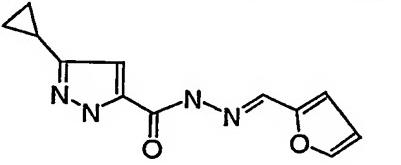
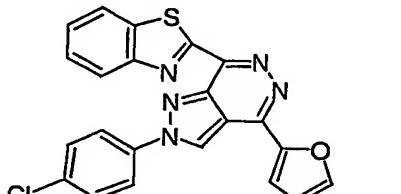
A3.027		7.4
A3.028		8.0
A3.029		8.0
A3.030		8.1
A3.031		8.2
A3.032		8.3

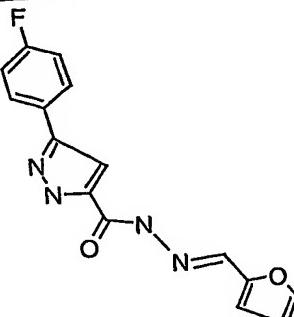
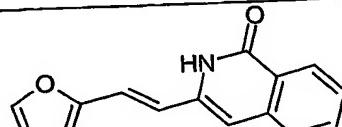
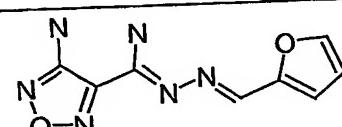
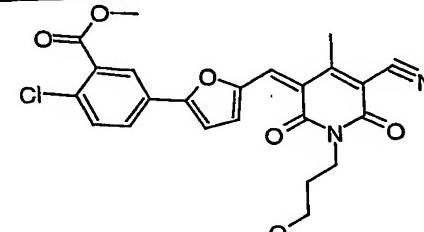
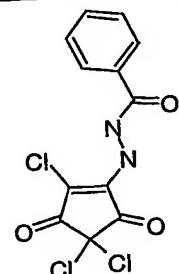
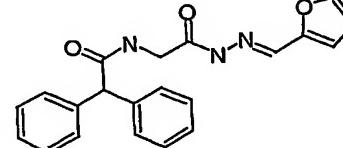
A3.033		8.4
A3.034		8.9
A3.035		9.5
A3.036		9.5
A3.037		9.7
A3.038		9.8
A3.039		10.5

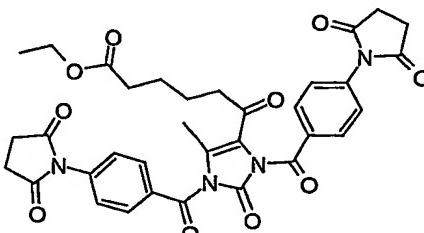
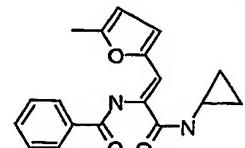
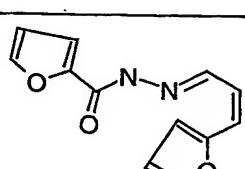
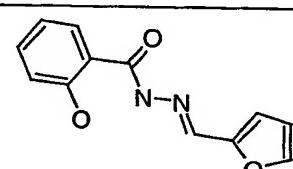
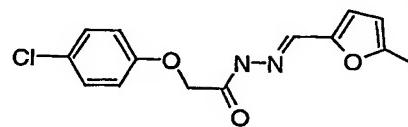
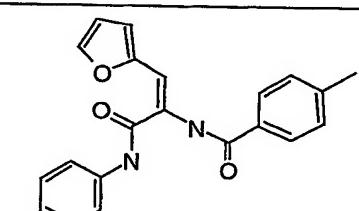
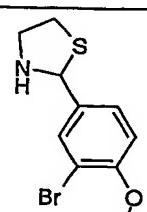
A3.040		10.6
A3.041		10.9
A3.042		11.0
A3.043		11.0
A3.044		11.1
A3.045		11.1

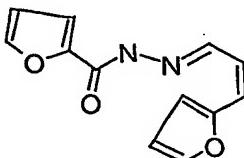
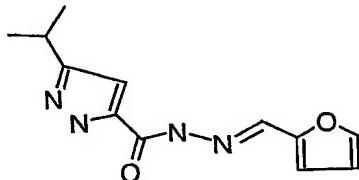
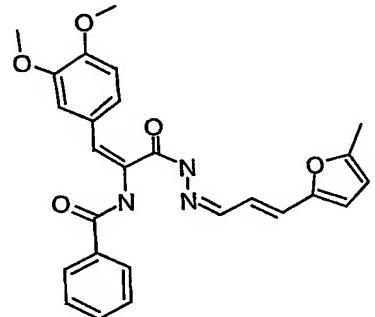
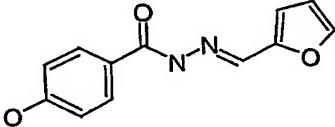
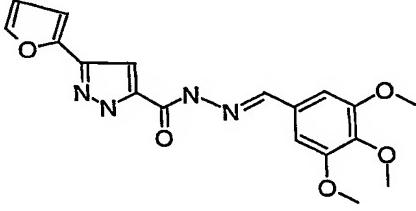
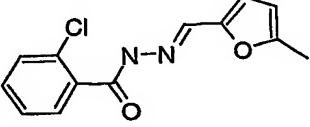
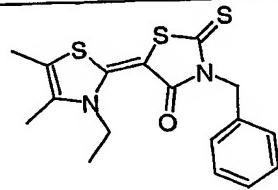
A3.046		11.7
A3.047		11.8
A3.048		11.8
A3.049		11.8
A3.050		12.0
A3.051		12.2
A3.052		12.3

A3.053		12.5
A3.054		12.8
A3.055		12.9
A3.056		12.9
A3.057		13.1
A3.058		13.5
A3.059		13.5

A3.060		13.6
A3.061		13.6
A3.062		13.9
A3.063		14.0
A3.064		14.3
A3.065		14.3

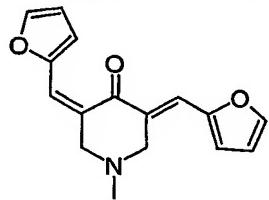
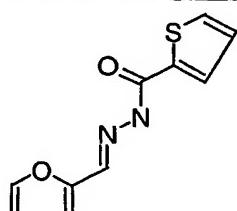
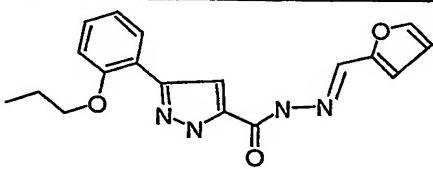
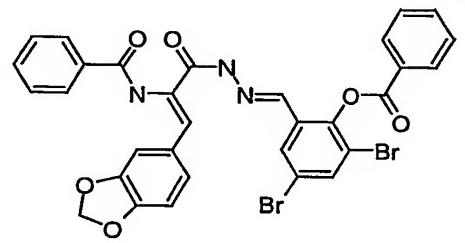
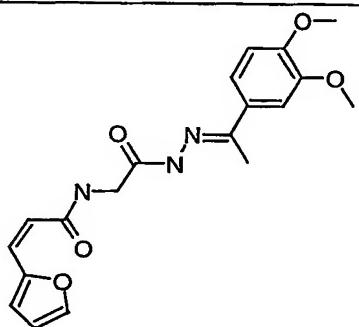
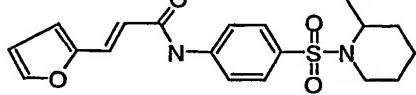
A3.066		14.4
A3.067		14.6
A3.068		14.6
A3.069		15.2
A3.070		15.2
A3.071		15.6

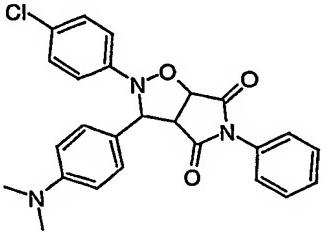
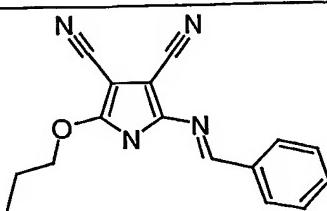
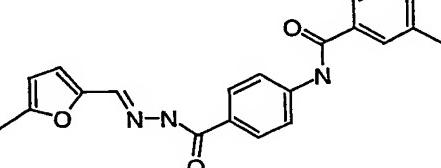
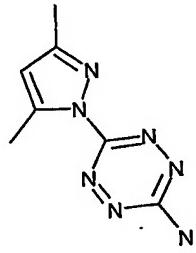
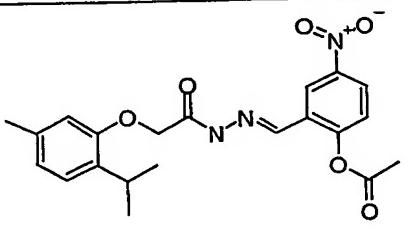
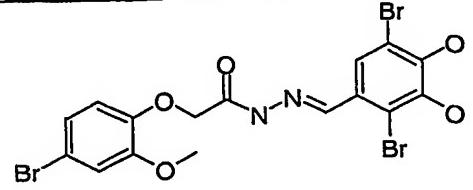
A3.072		15.6
A3.073		15.6
A3.074		16.0
A3.075		16.0
A3.076		16.0
A3.077		16.4
A3.078		16.4

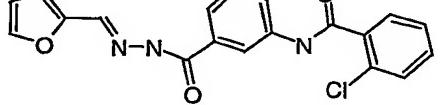
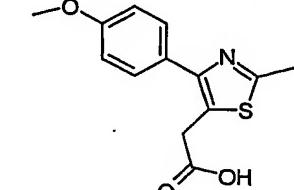
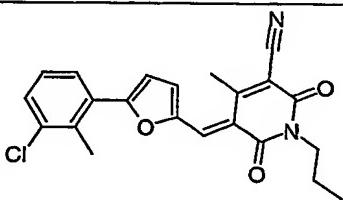
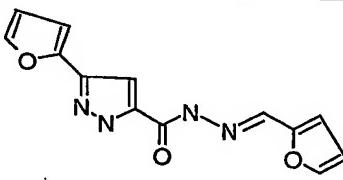
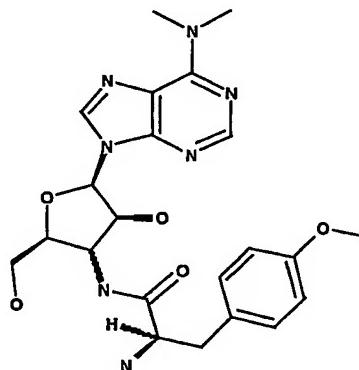
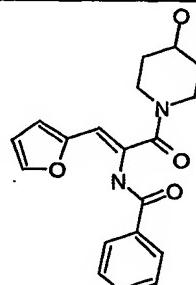
A3.079		16.4
A3.080		16.6
A3.081		16.7
A3.082		16.8
A3.083		17.0
A3.084		17.7
A3.085		17.9

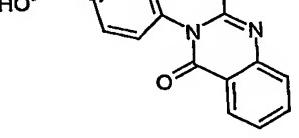
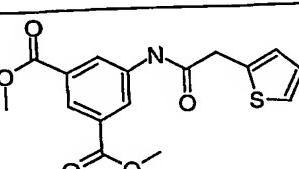
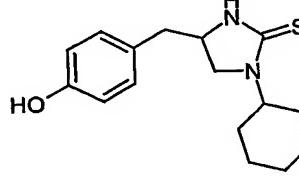
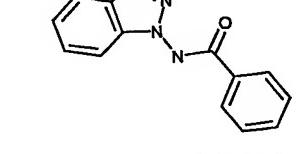
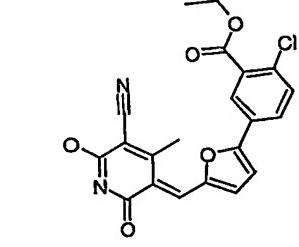
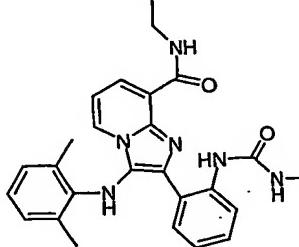
A3.086		17.9
A3.087		18.1
A3.088		18.2
A3.089		18.2
A3.090		18.4
A3.091		18.7

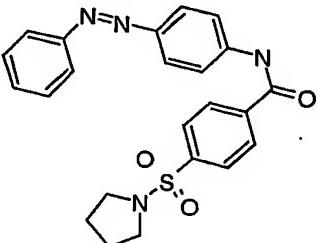
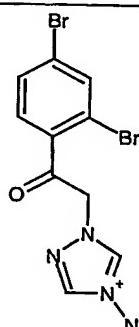
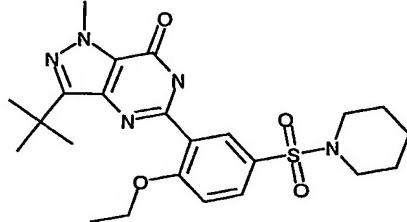
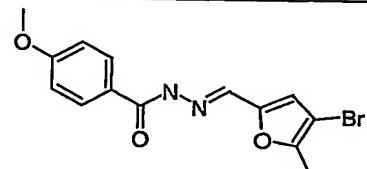
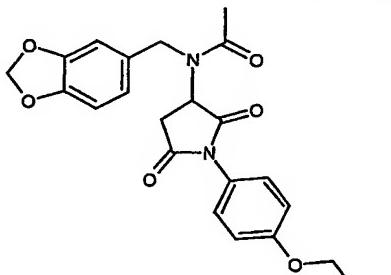
A3.092		18.7
A3.093		18.9
A3.094		19.0
A3.095		19.1
A3.096		19.1
A3.097		19.2

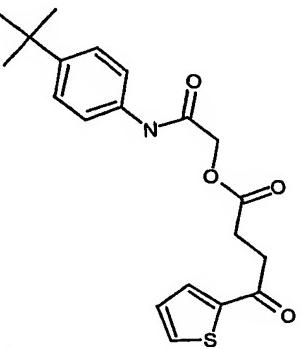
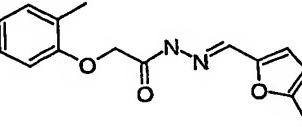
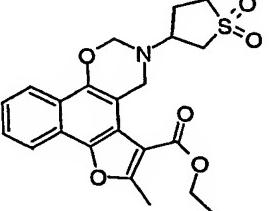
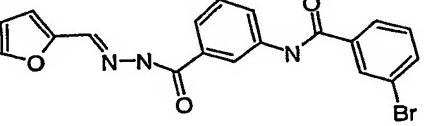
A3.098		19.2*
A3.099		19.4
A3.100		19.5
A3.101		19.8
A3.102		19.9
A3.103		19.9

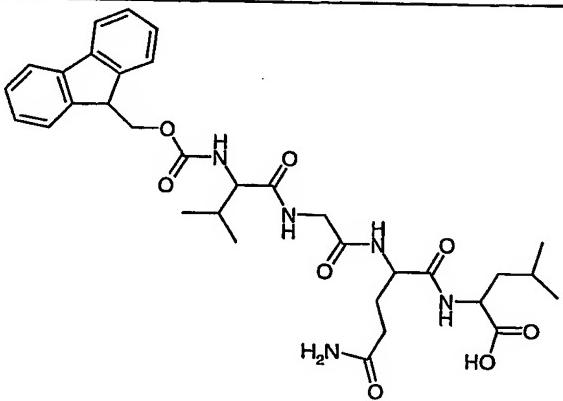
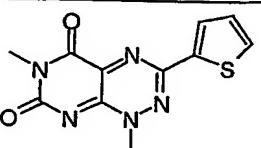
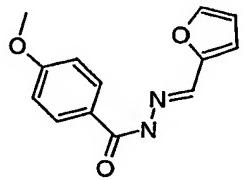
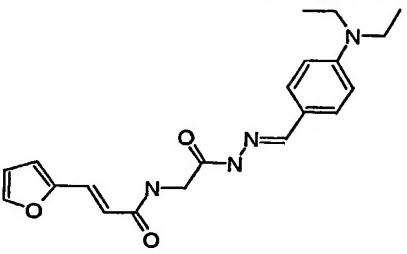
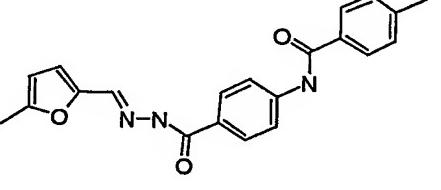
A3.104		20.0*
A3.105		20.0*
A3.106		20.2
A3.107		20.3
A3.108		20.3
A3.109		20.5

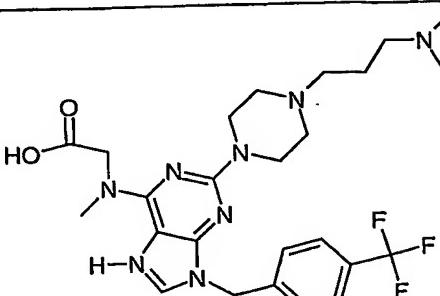
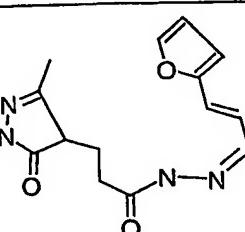
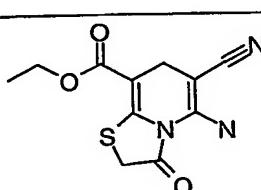
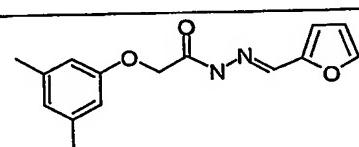
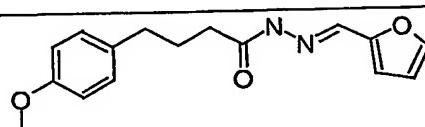
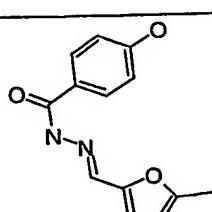
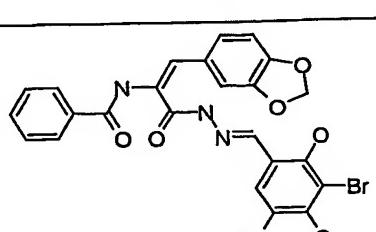
A3.110		20.6
A3.111		20.8
A3.112		20.8
A3.113		20.9
A3.114		20.9
A3.115		21.1

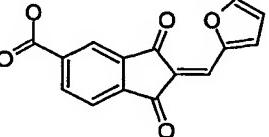
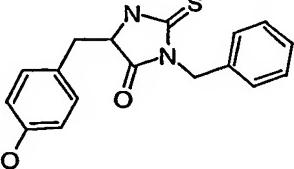
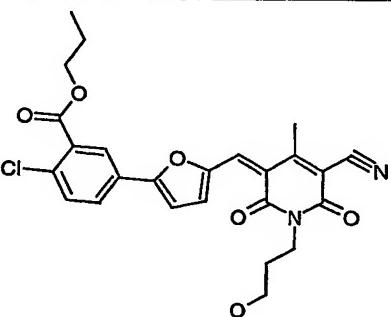
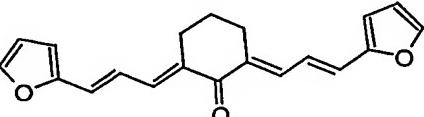
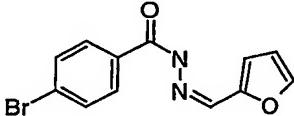
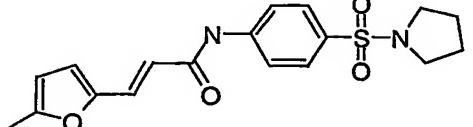
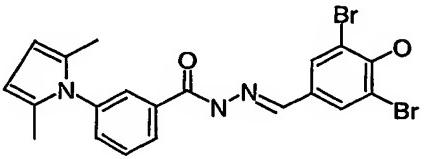
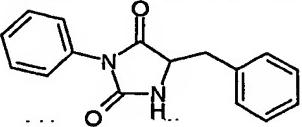
A3.116		21.2
A3.117		21.2
A3.118		21.3
A3.119		21.4
A3.120		21.4
A3.121		21.6

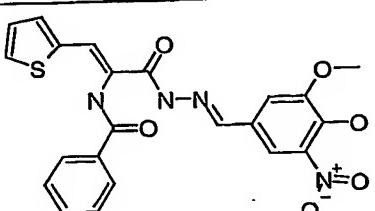
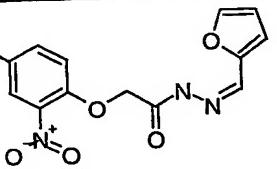
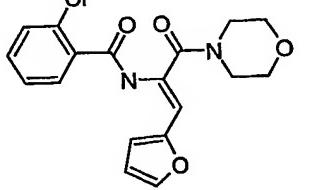
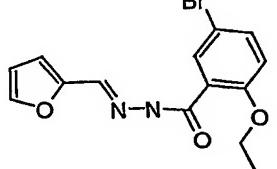
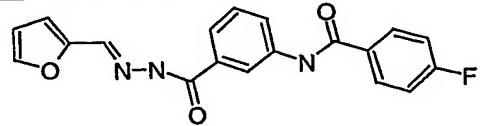
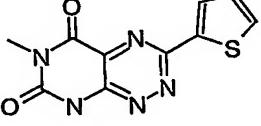
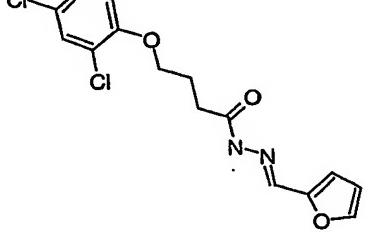
A3.122		21.6
A3.123		21.7
A3.124		21.8
A3.125		21.8
A3.126		21.8

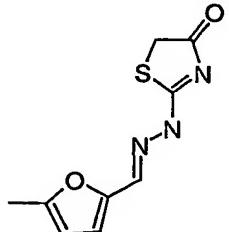
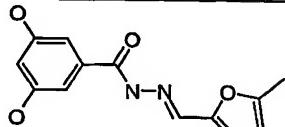
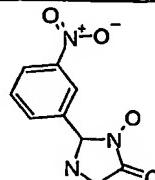
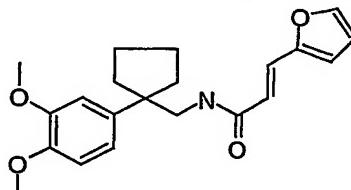
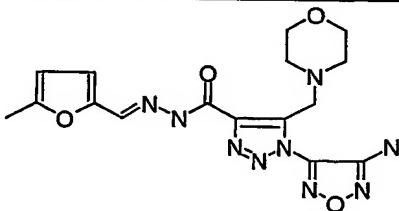
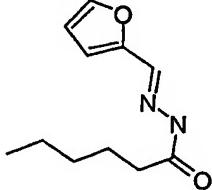
A3.127		22.2
A3.128		22.2
A3.129		22.3
A3.130		22.4
A3.131		22.4

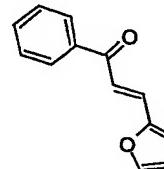
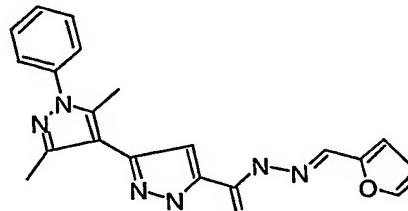
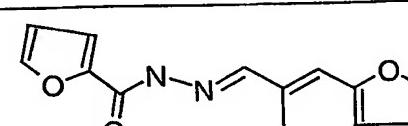
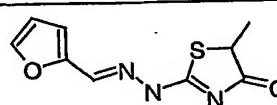
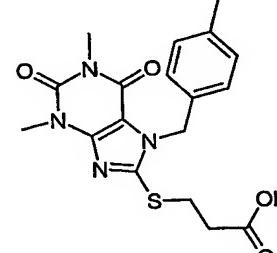
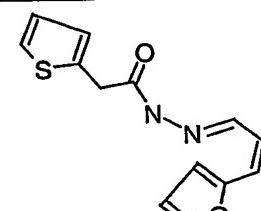
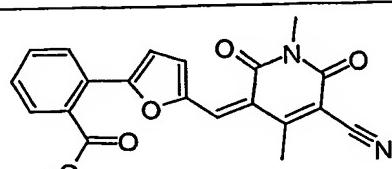
A3.132		22.5
A3.133		22.6
A3.134		22.6
A3.135		22.8
A3.136		22.8

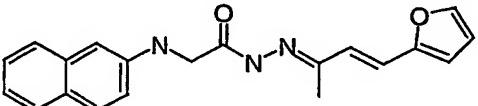
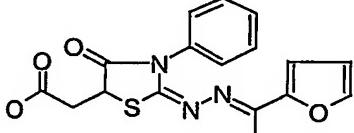
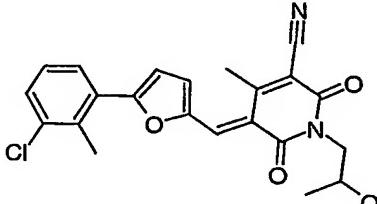
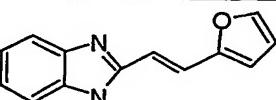
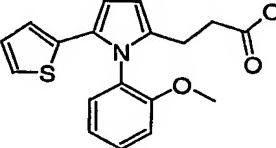
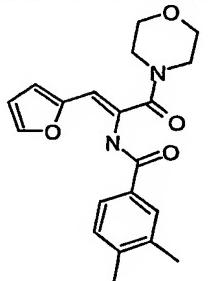
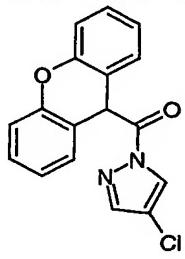
A3.137		23.0
A3.138		23.0
A3.139		23.1
A3.140		23.4
A3.141		23.4
A3.142		23.4
A3.143		23.6

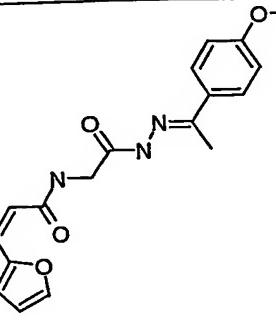
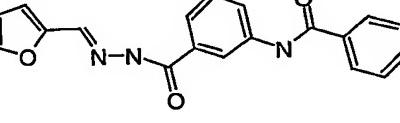
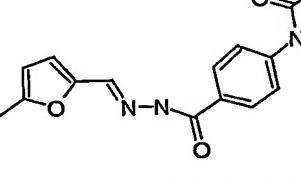
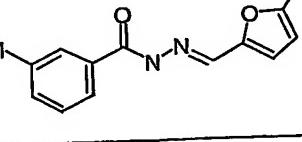
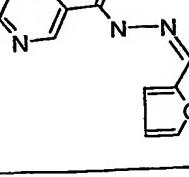
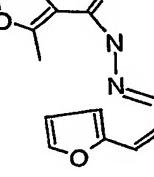
A3.144		23.7
A3.145		23.7*
A3.146		23.8
A3.147		24.4
A3.148		24.5
A3.149		24.8
A3.150		24.9
A3.151		25.0

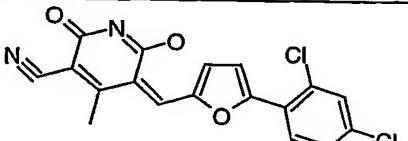
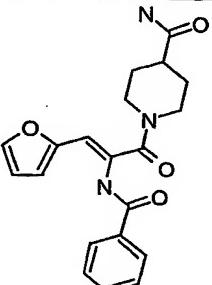
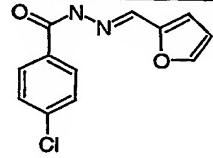
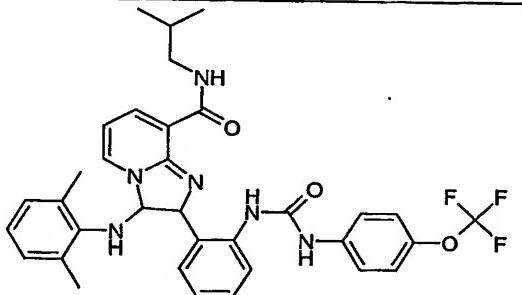
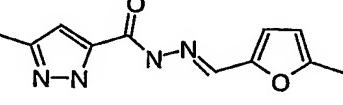
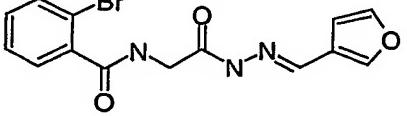
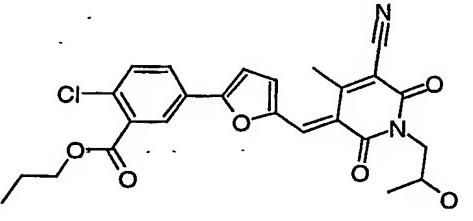
A3.152		25.1
A3.153		25.1
A3.154		25.5
A3.155		25.8
A3.156		25.9
A3.157		26.1
A3.158		26.3

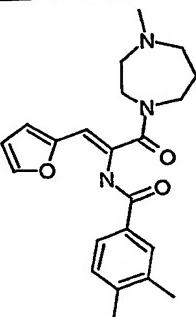
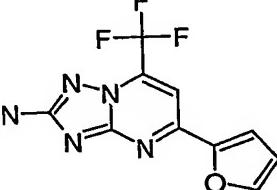
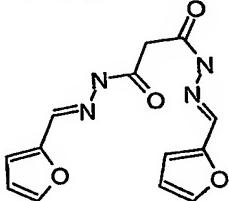
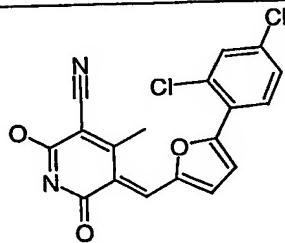
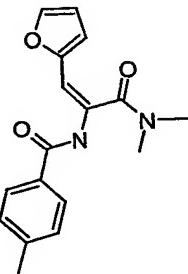
A3.159		26.4
A3.160		26.4
A3.161		26.4
A3.162		26.6
A3.163		26.7
A3.164		26.7
A3.165		27.3

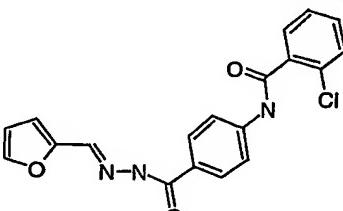
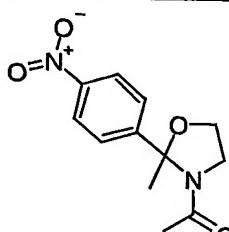
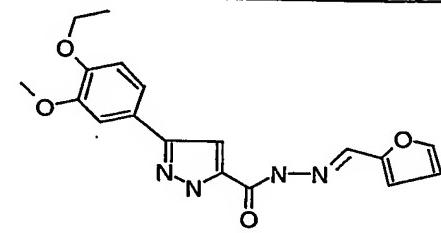
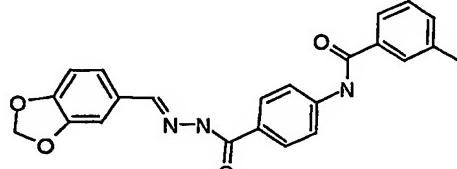
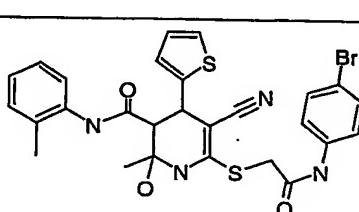
A3.166		27.3
A3.167		27.4
A3.168		27.5
A3.169		27.7
A3.170		28.0
A3.171		28.0
A3.172		28.1

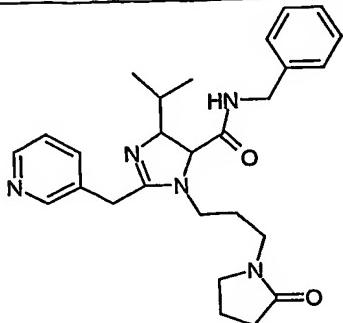
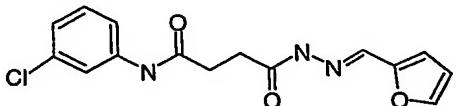
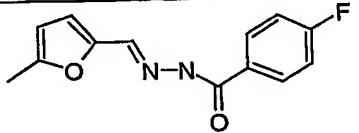
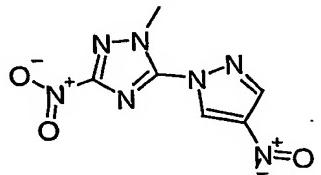
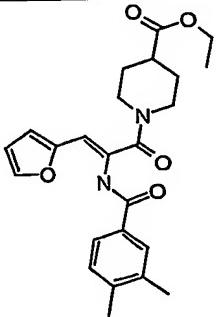
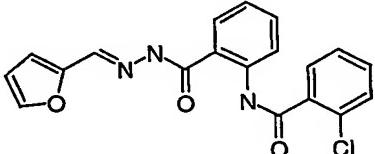
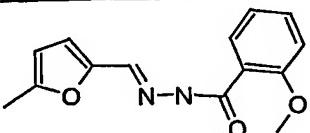
A3.173		28.5
A3.174		28.6
A3.175		28.6
A3.176		28.7
A3.177		28.7
A3.178		28.8
A3.179		29.1

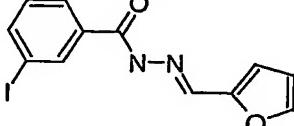
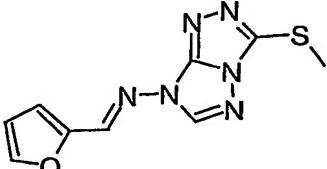
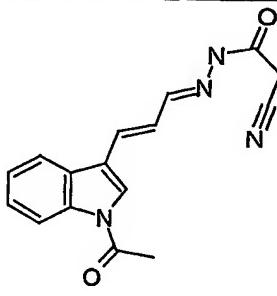
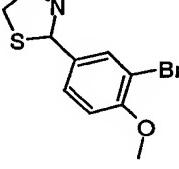
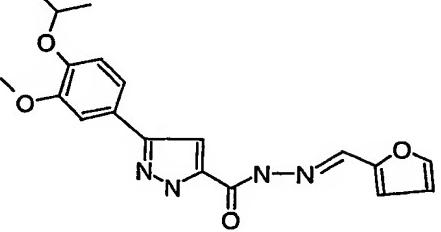
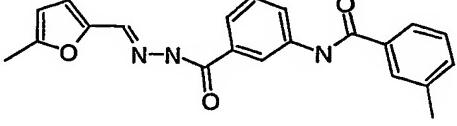
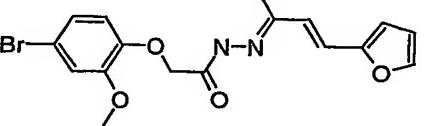
A3.180		29.3
A3.181		29.4
A3.182		29.5
A3.183		29.7
A3.184		30.0
A3.185		30.1
A3.186		30.1

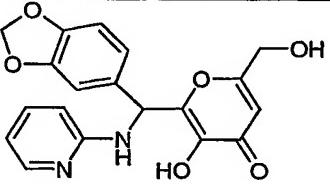
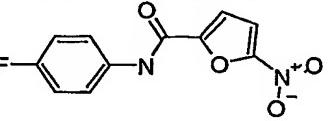
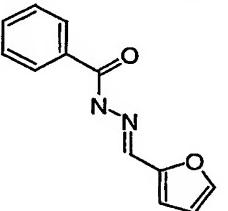
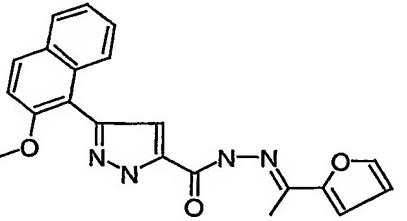
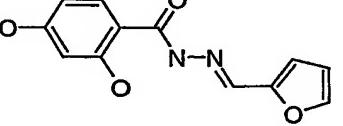
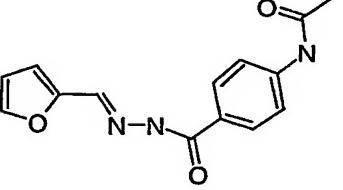
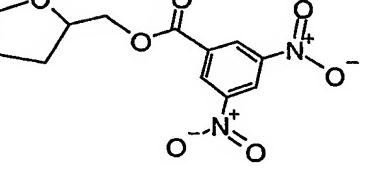
A3.187		30.3
A3.188		30.5
A3.189		30.8
A3.190		31.1
A3.191		31.8
A3.192		31.9
A3.193		32.0

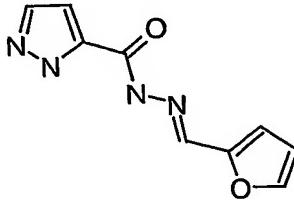
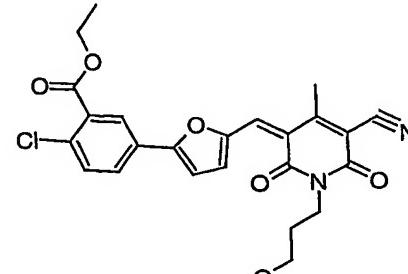
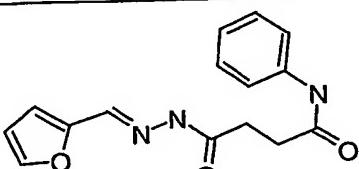
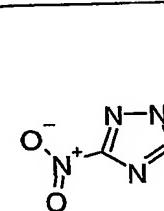
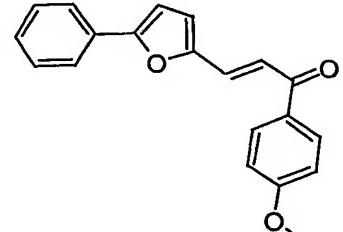
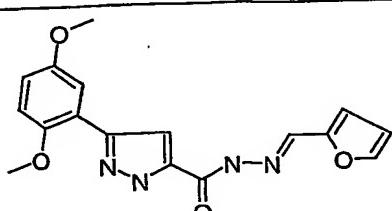
A3.194		32.1
A3.195		32.1
A3.196		32.4
A3.197		32.4
A3.198		32.5

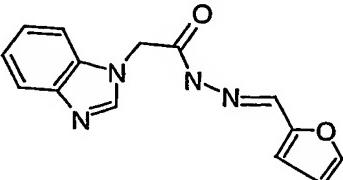
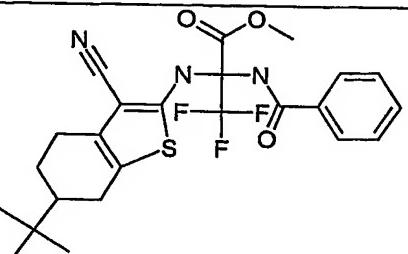
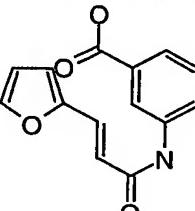
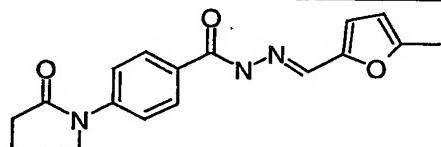
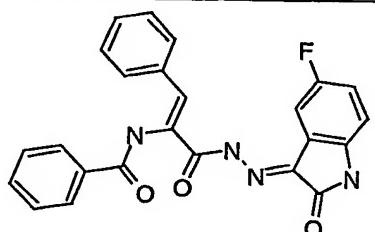
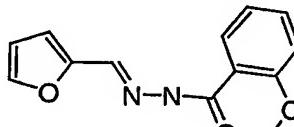
A3.199		32.5
A3.200		32.8
A3.201		33.4
A3.202		33.6
A3.203		33.8*
A3.204		33.9

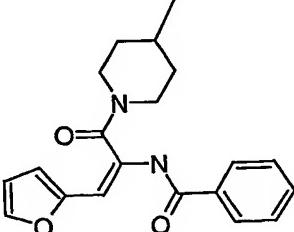
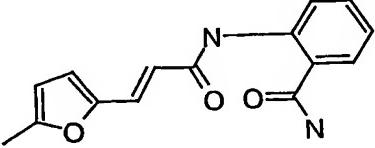
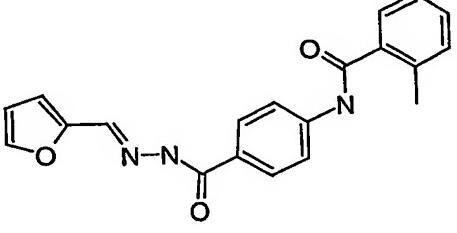
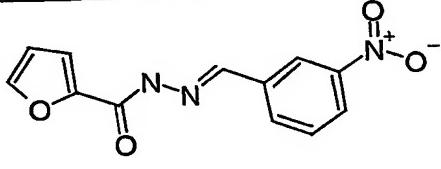
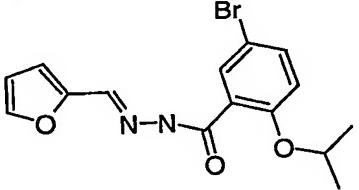
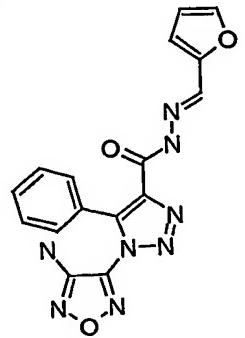
A3.205		34.0
A3.206		34.0
A3.207		34.4
A3.208		34.5
A3.209		34.5
A3.210		34.7
A3.211		34.7

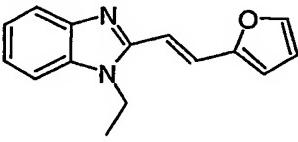
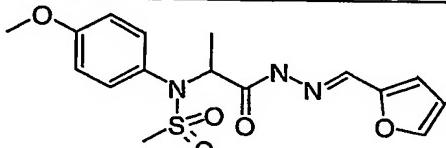
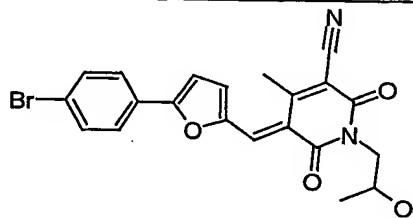
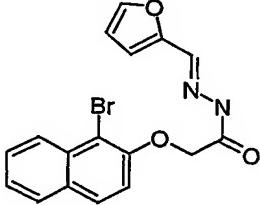
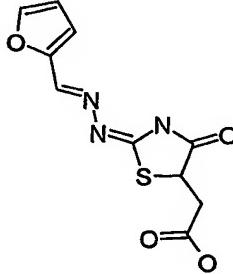
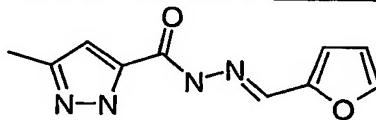
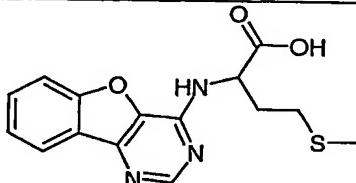
A3.212		34.7
A3.213		34.7
A3.214		35.5
A3.215		35.7
A3.216		36.1
A3.216		36.2
A3.217		36.3

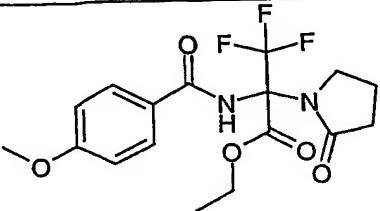
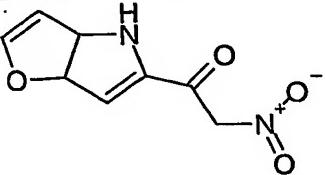
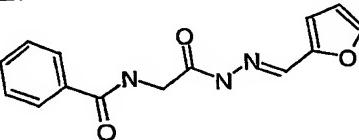
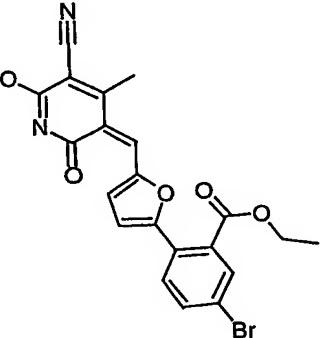
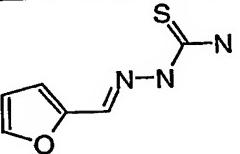
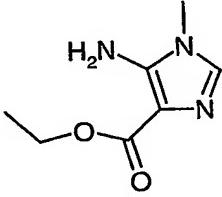
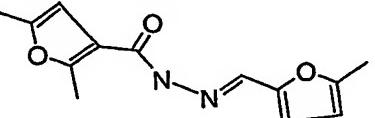
A3.225		37.3
A3.226		37.4
A3.227		37.7
A3.228		38.2
A3.229		38.3
A3.230		38.4
A3.231		39.3

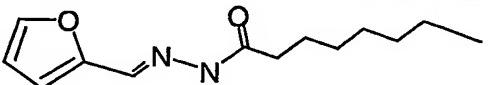
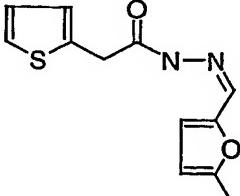
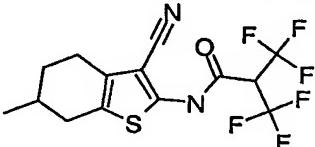
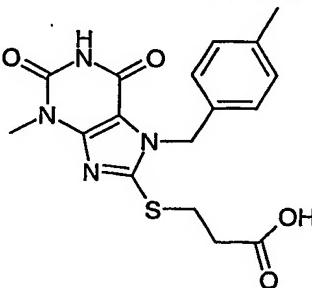
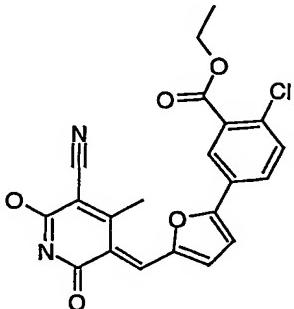
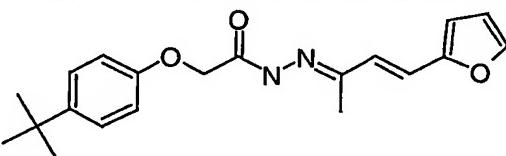
A3.232		40.3
A3.233		41.0
A3.234		41.1
A3.235		41.1
A3.236		41.2
A3.237		43.2

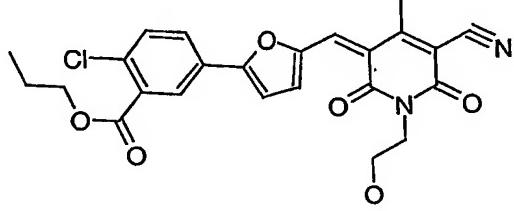
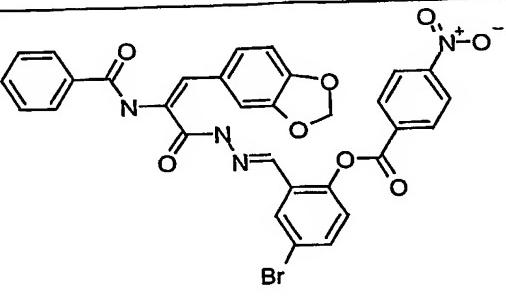
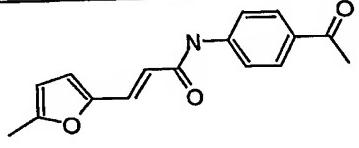
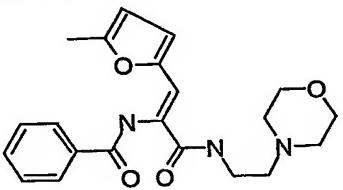
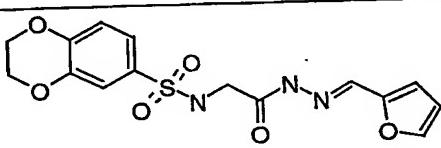
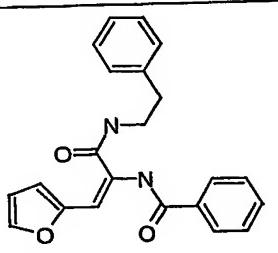
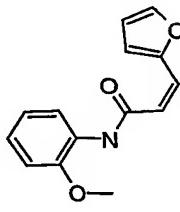
A3.238		43.3
A3.239		43.6
A3.240		44.2
A3.241		44.2
A3.242		44.2
A3.243		44.7

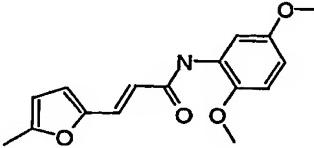
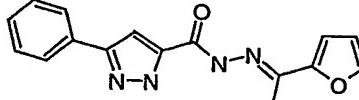
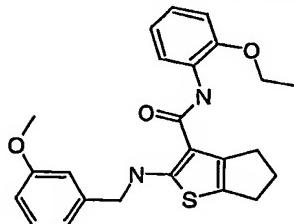
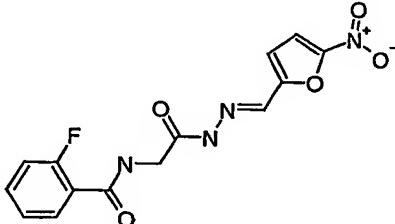
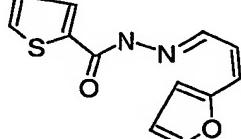
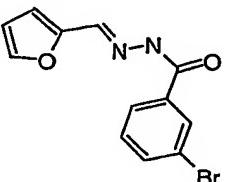
A3.244		45.0
A3.245		45.0
A3.246		45.4
A3.247		45.4
A3.248		46.6
A3.249		46.6

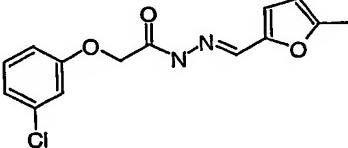
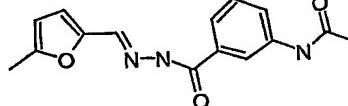
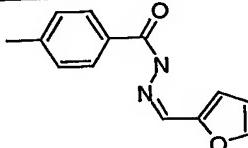
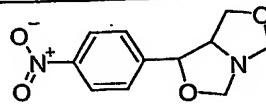
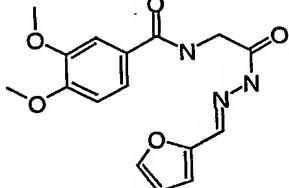
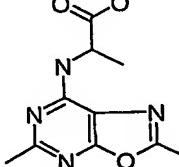
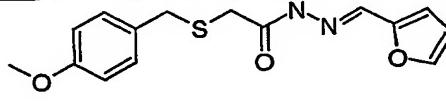
A3.250		46.6
A3.251		47.0
A3.252		47.2*
A3.253		47.3
A3.254		48.1*
A3.255		48.2
A3.256		48.4

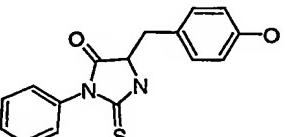
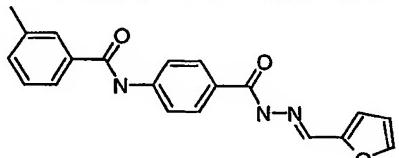
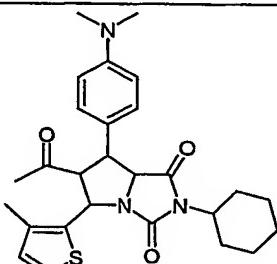
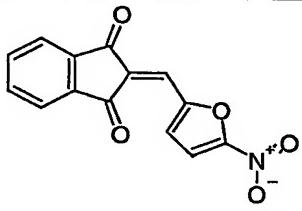
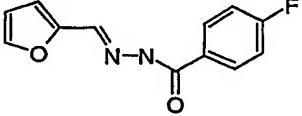
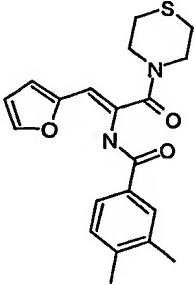
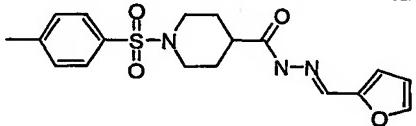
A3.257		48.7
A3.258		49.5
A3.259		49.4*
A3.260		49.9
A3.261		50.0
A3.262		50.1
A3.263		50.2

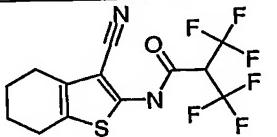
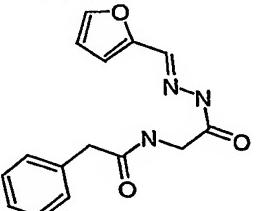
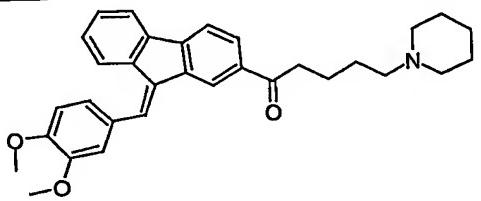
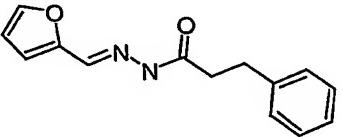
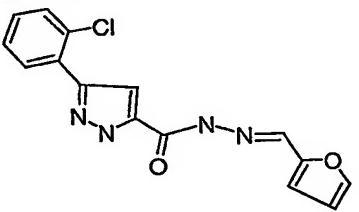
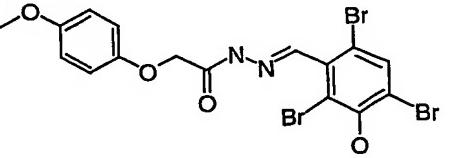
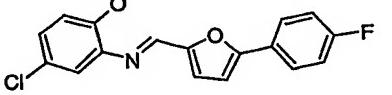
A3.264		50.3
A3.265		51.1
A3.266		51.3
A3.267		52.1
A3.268		53.2*
A3.269		53.4

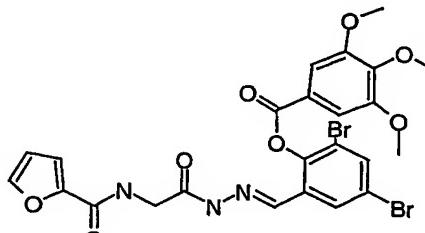
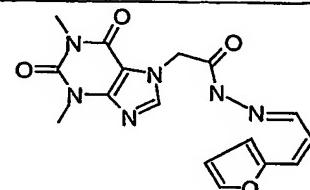
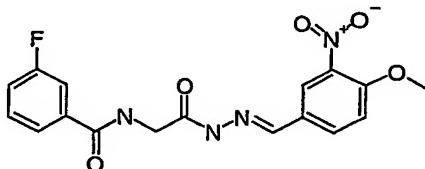
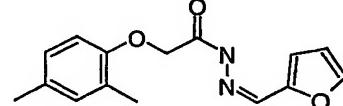
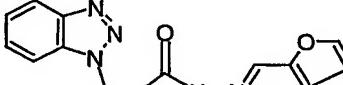
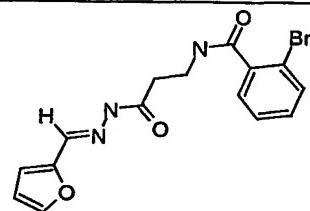
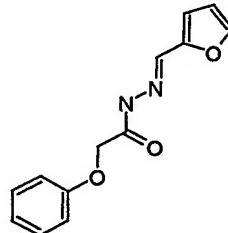
A3.270		54.0
A3.271		54.2*
A3.272		54.4
A3.273		55.0*
A3.274		55.6
A3.275		55.8
A3.276		56.4

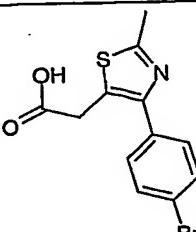
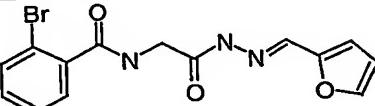
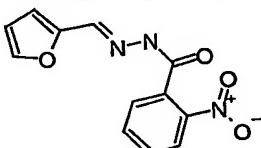
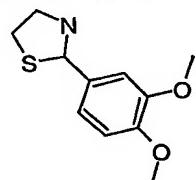
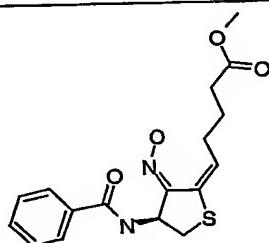
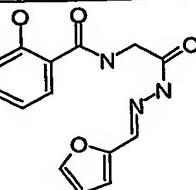
A3.277		56.8
A3.278		58.3
A3.279		58.4
A3.280		60.0
A3.281		62.4
A3.282		62.7
A3.283		62.7

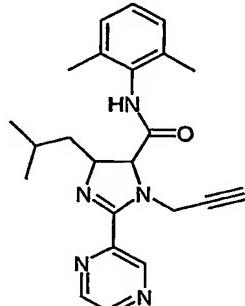
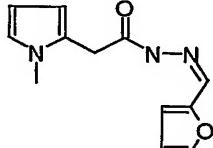
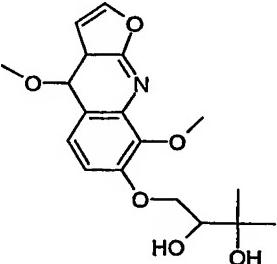
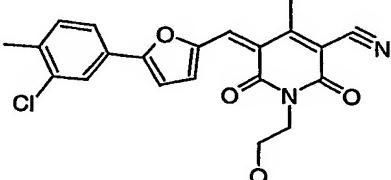
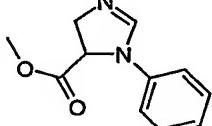
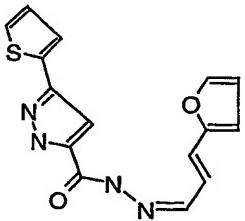
A3.284		62.7
A3.285		63.1
A3.286		64.2*
A3.287		64.5
A3.288		64.9*
A3.289		65.1
A3.290		66.0*
A3.291		65.8

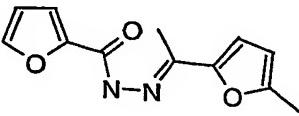
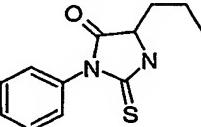
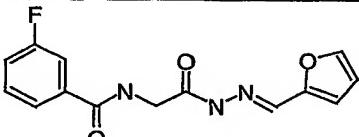
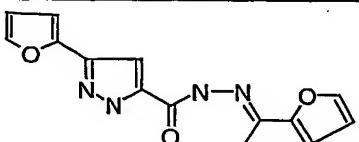
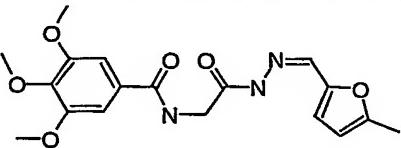
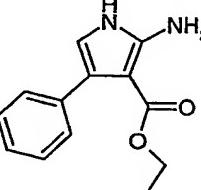
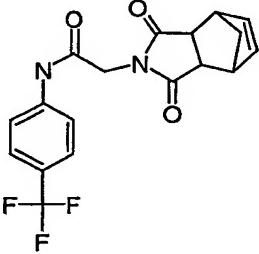
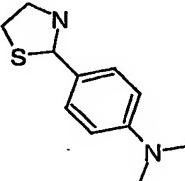
A3.292		66.6
A3.293		67.1*
A3.294		68.0
A3.295		68.0
A3.296		68.9
A3.297		68.9
A3.298		69.3

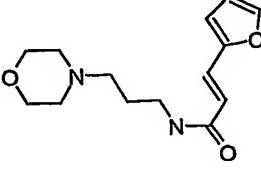
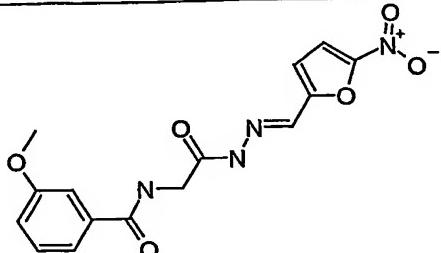
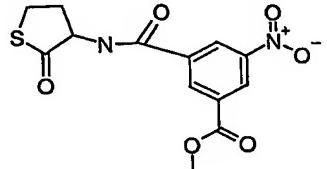
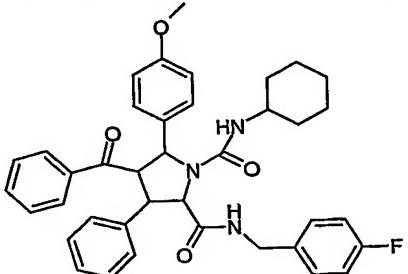
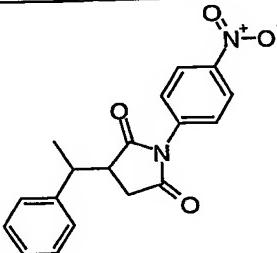
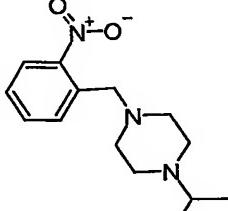
A3.299		71.4
A3.300		73.7*
A3.301		74.6
A3.302		74.7
A3.303		75.8*
A3.304		76.4*
A3.305		77.3

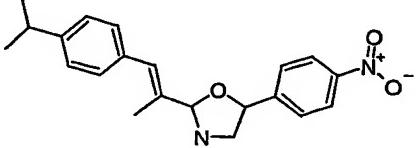
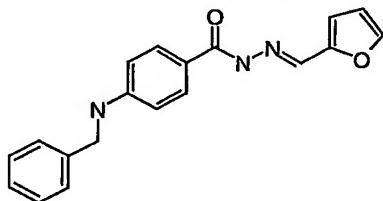
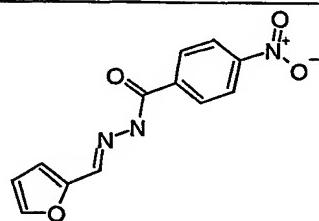
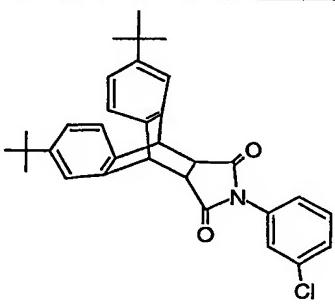
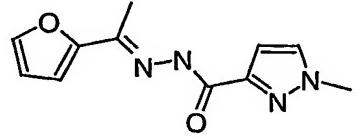
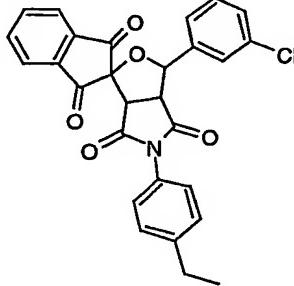
A3.306		77.4
A3.307		79.8*
A3.308		80.4*
A3.309		81.8*
A3.310		82.9
A3.311		85.8*
A3.312		87.5

A3.313		88.3
A3.314		91.2*
A3.315		91.2
A3.316		92.1
A3.317		93.6
A3.318		98.8*

A3.319		102.6*
A3.320		112.8*
A3.321		117.3*
A3.222		125.4
A3.323		126.2*
A3.324		131.9*

A3.331		152.4*
A3.332		154.4*
A3.333		155.0*
A3.334		160.7*
A3.335		161.2*
A3.336		168.7*
A3.337		223.0*
A3.338		229.8*

A3.339		208.5*
A3.340		221.8*
A3.341		231.1*
A3.342		238.4*
A3.343		243.8*
A3.344		252.2*

A3.345		293.0*
A3.346		293.8*
A3.347		305.2*
A3.348		321.1*
A3.349		322.8*
A3.350		338.9*

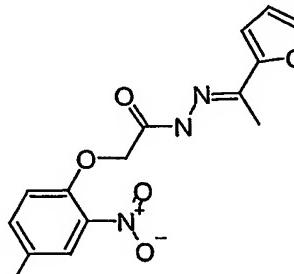
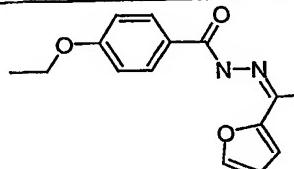
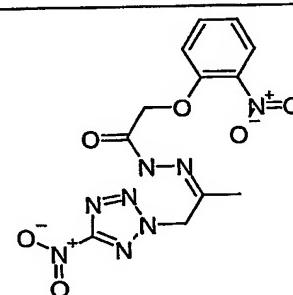
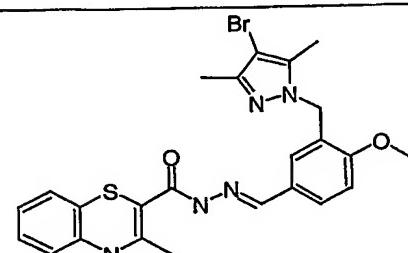
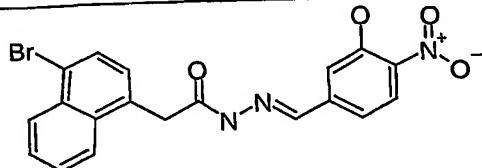
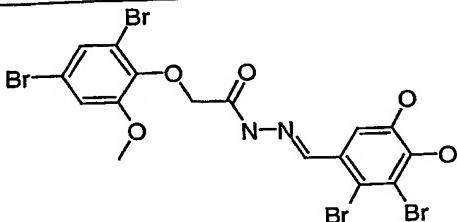
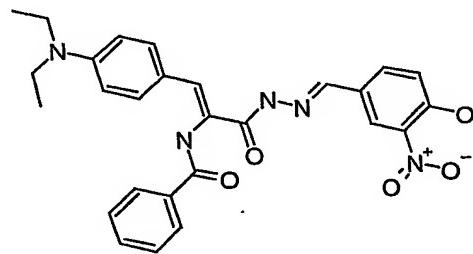
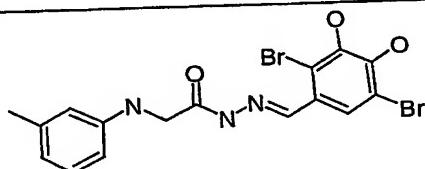
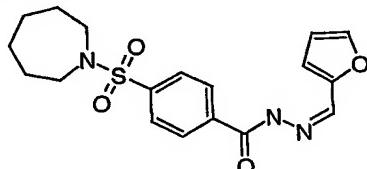
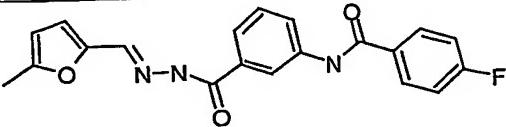
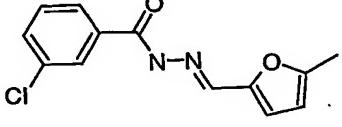
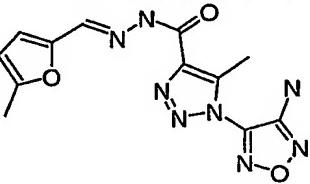
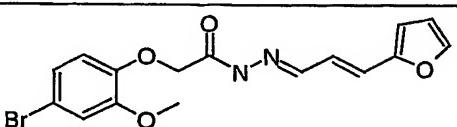
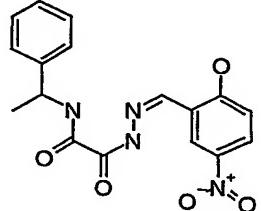
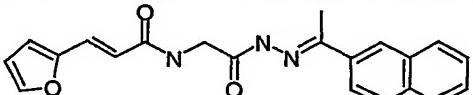
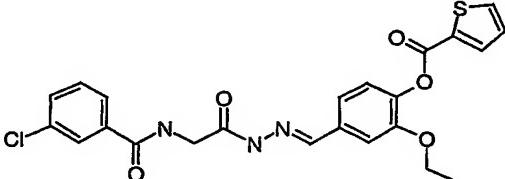
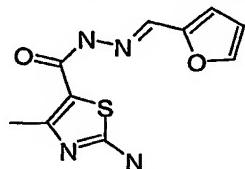
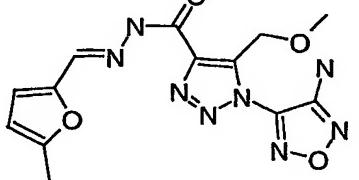
A3.351		422.4*
A3.352		451.4*

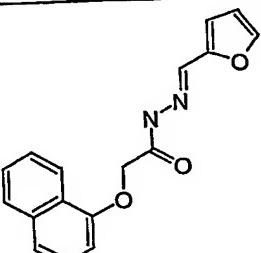
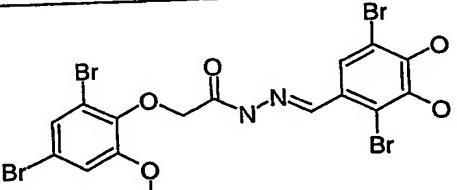
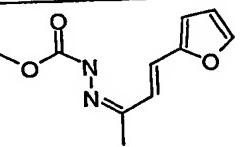
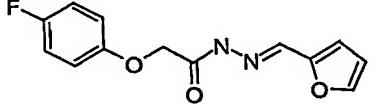
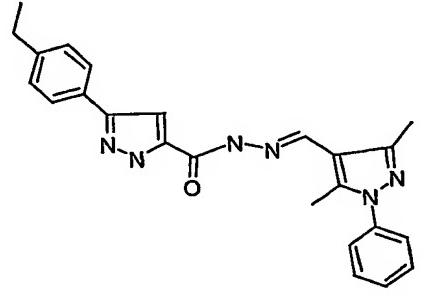
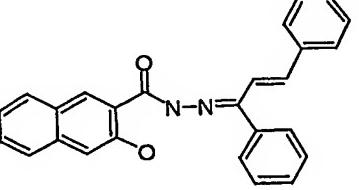
Tabelle 4:

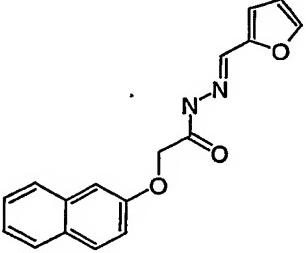
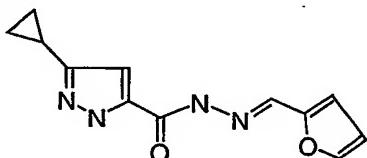
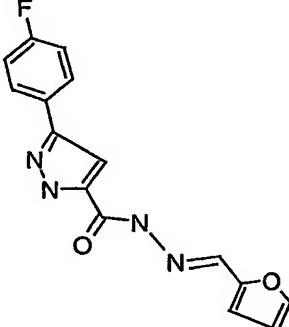
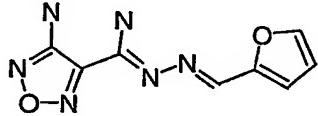
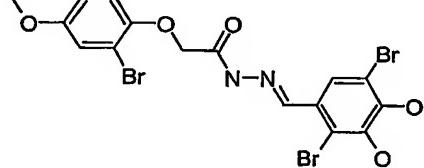
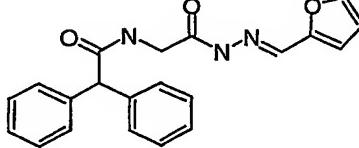
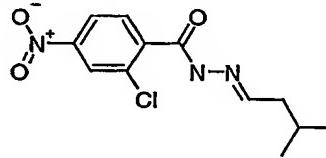
Verbindung Nr.	Struktur	IC50 _{APN} [μ M]
A4.001		3.4
A4.002		4.8

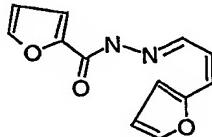
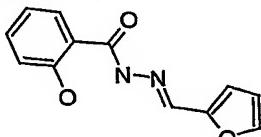
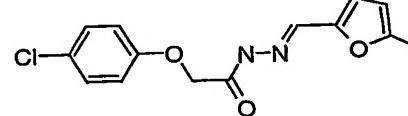
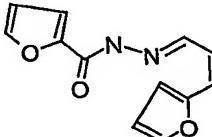
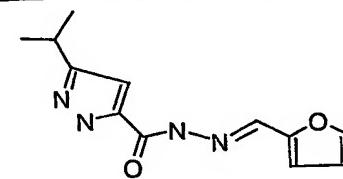
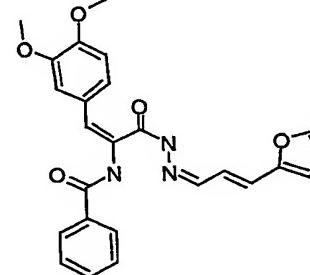
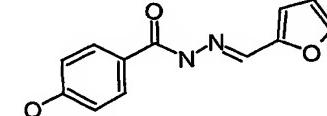
A4.003		5.0
A4.004		5.1
A4.005		5.8
A4.006		6.6
A4.007		6.7
A4.008		6.9

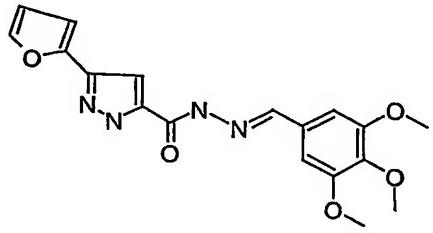
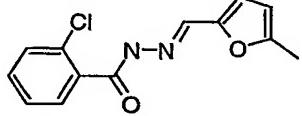
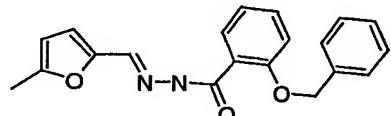
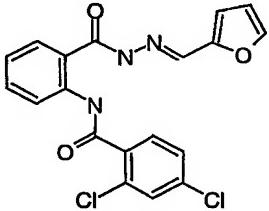
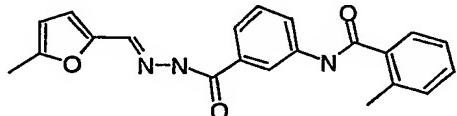
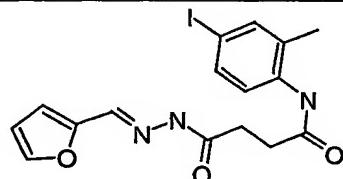
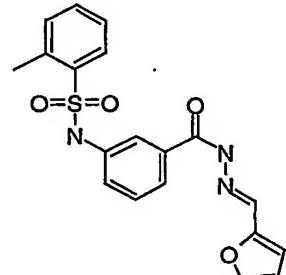
A4.009		7.0
A4.010		7.2
A4.011		7.6
A4.012		7.8
A4.013		8.0
A4.014		9.8
A4.015		10.5

A4.016		10.9
A4.017		11.0
A4.018		11.4
A4.019		12.0
A4.020		12.2
A4.021		12.3
A4.022		12.5

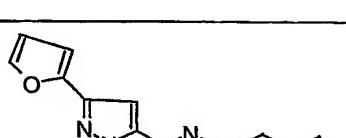
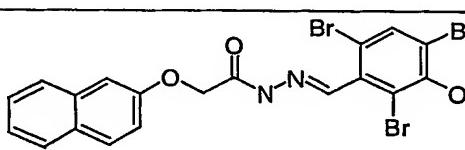
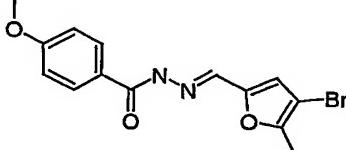
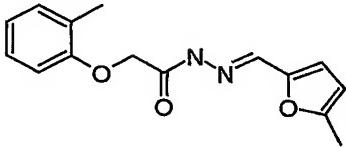
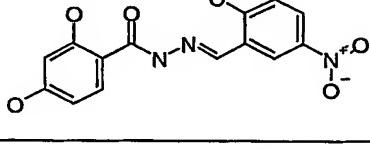
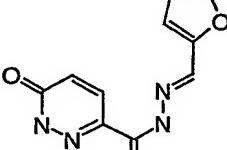
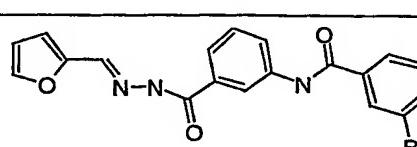
A4.023		12.9
A4.024		13.2
A4.025		13.5
A4.026		13.6
A4.027		13.6
A4.028		13.7

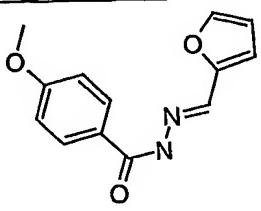
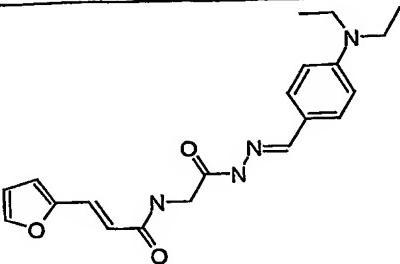
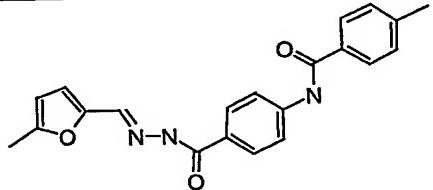
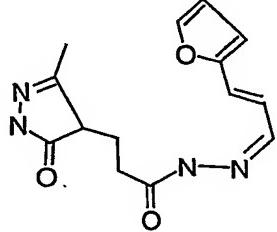
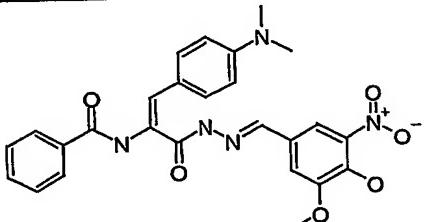
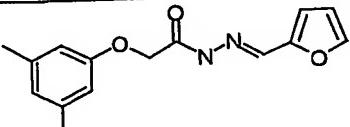
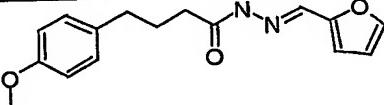
A4.029		13.9
A4.030		14.3
A4.031		14.4
A4.032		14.6
A4.033		15.2
A4.034		15.6
A4.035		15.6

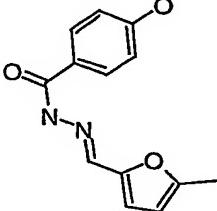
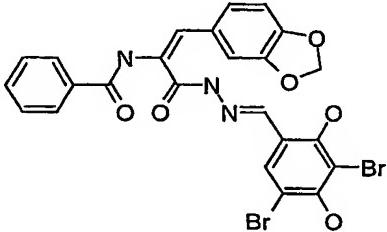
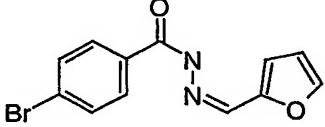
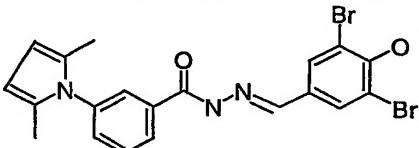
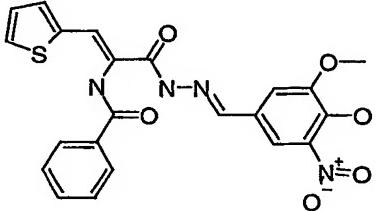
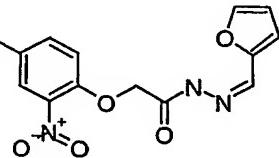
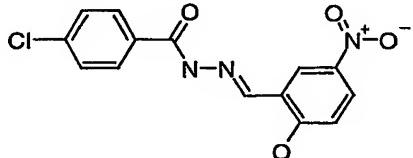
A4.036		16.0
A4.037		16.0
A4.038		16.0
A4.039		16.4
A4.040		16.6
A4.041		16.7
A4.042		16.8

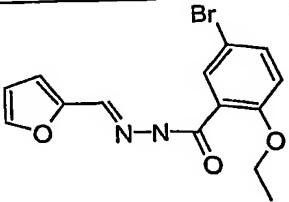
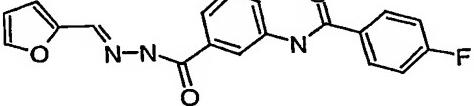
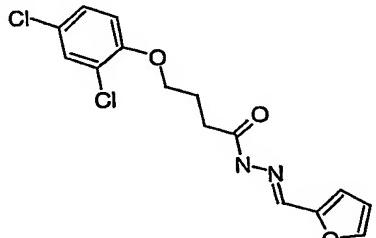
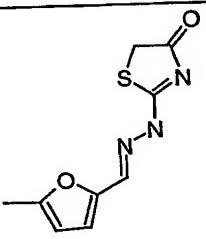
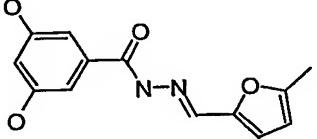
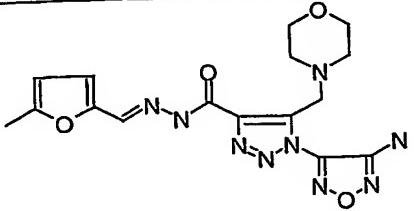
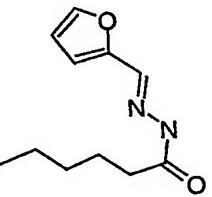
A4.043		17.0
A4.044		17.7
A4.045		18.4
A4.046		18.7
A4.047		18.9
A4.048		19.1
A4.049		19.2

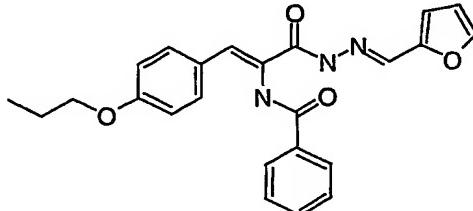
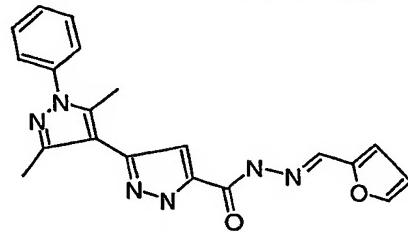
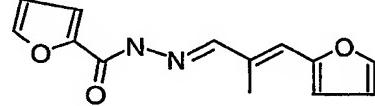
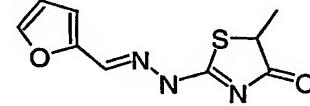
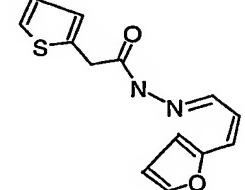
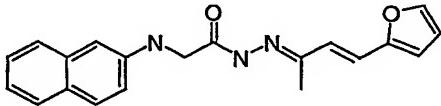
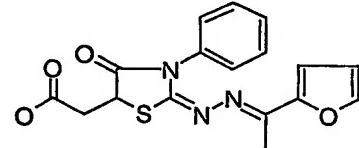
A4.050		19.4
A4.051		19.5
A4.052		19.8
A4.053		19.9
A4.054		20.2
A4.055		20.3
A4.056		20.5

A4.057		20.6
A4.058		20.9
A4.059		22.0
A4.060		21.8
A4.061		22.2
A4.062		20.2
A4.063		22.4
A4.064		22.4

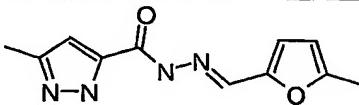
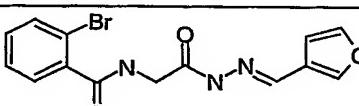
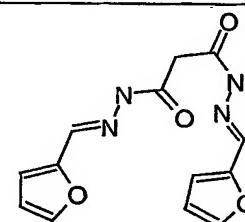
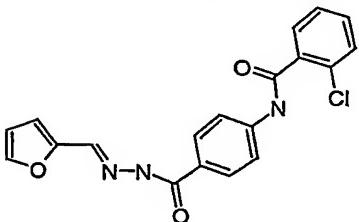
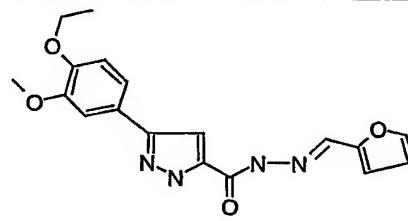
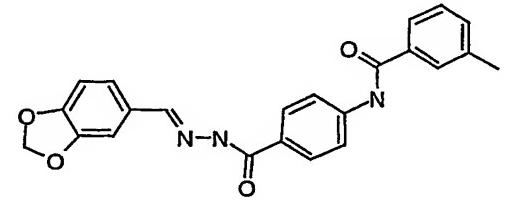
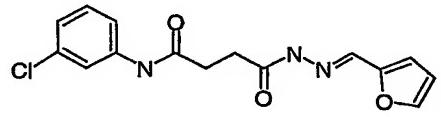
A4.065		22.6
A4.066		22.8
A4.067		22.8
A4.068		23.0
A4.069		23.0
A4.070		23.4
A4.071		23.4

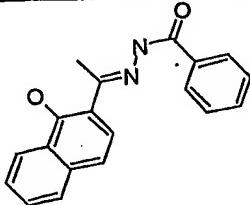
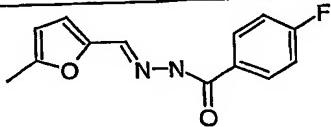
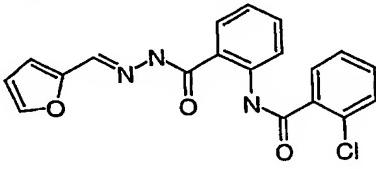
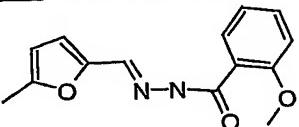
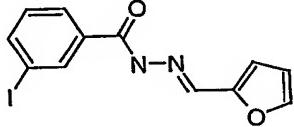
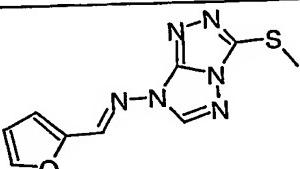
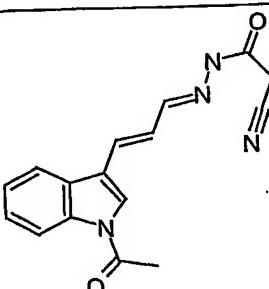
A4.072		23.4
A4.073		23.6
A4.074		24.5
A4.075		24.9
A4.076		25.1
A4.077		25.1
A4.078		25.7

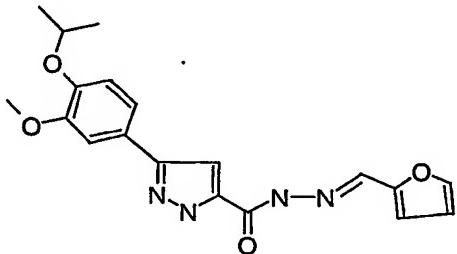
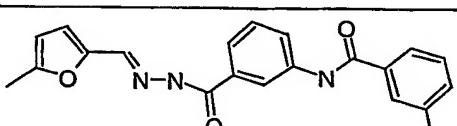
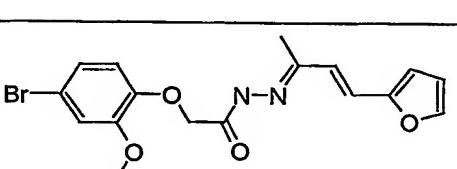
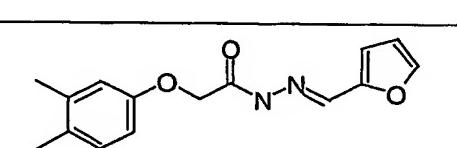
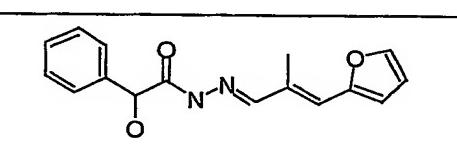
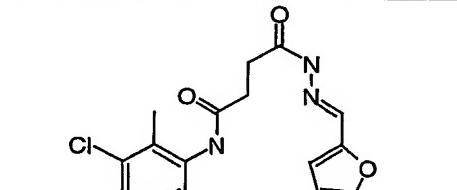
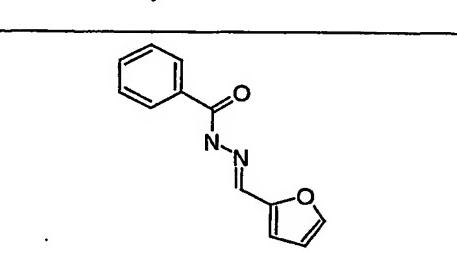
A4.079		25.8
A4.080		25.9
A4.081		26.3
A4.082		26.4
A4.083		26.4
A4.084		26.7
A4.085		26.7

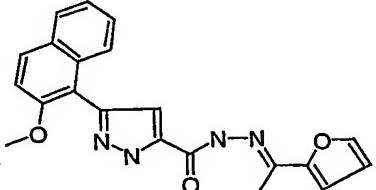
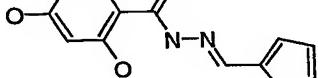
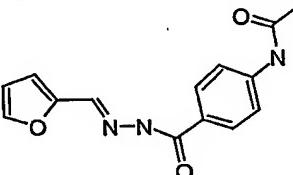
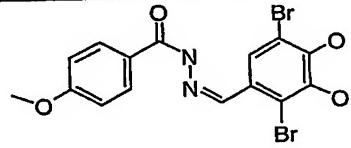
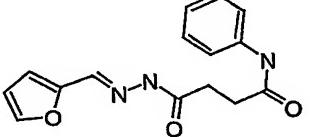
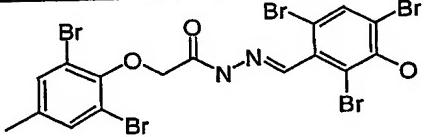
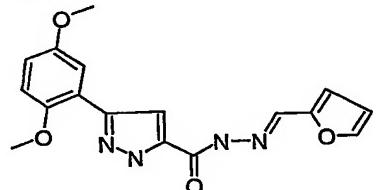
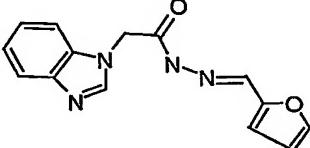
A4.086		27.3
A4.087		27.4
A4.088		27.5
A4.099		27.7
A4.090		28.0
A4.091		28.5
A4.092		28.6

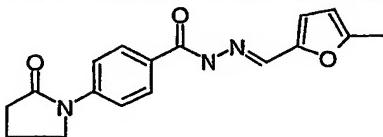
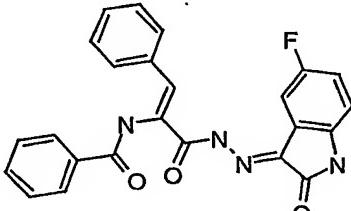
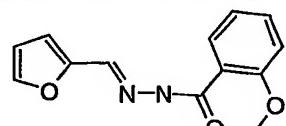
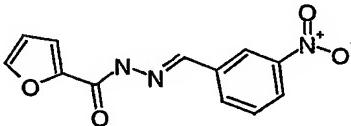
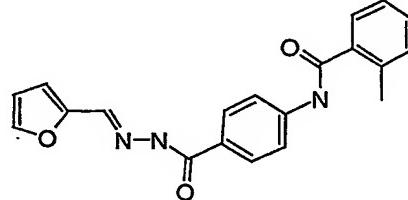
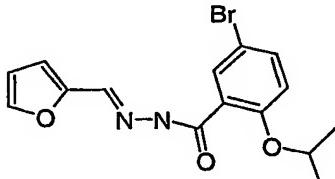
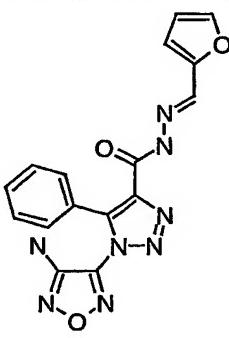
A4.093		29.4
A4.094		29.5
A4.095		29.7
A4.096		30.0
A4.097		30.1
A4.098		31.0
A4.099		30.8

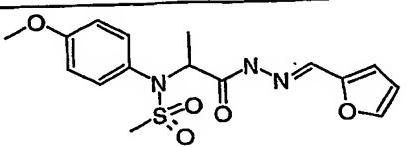
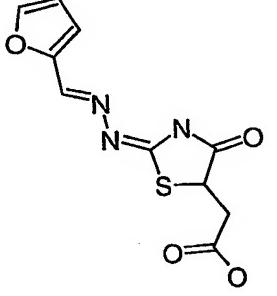
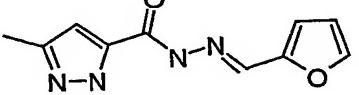
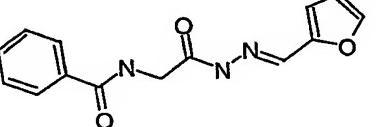
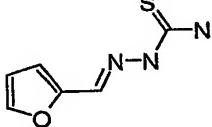
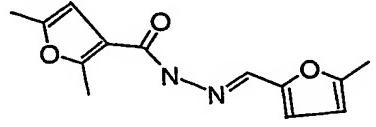
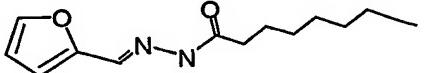
A4.100		31.8
A4.101		31.9
A4.102		32.4
A4.103		32.5
A4.104		33.4
A4.105		33.8*
A4.106		34.0

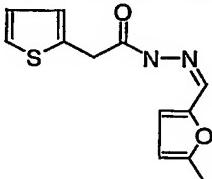
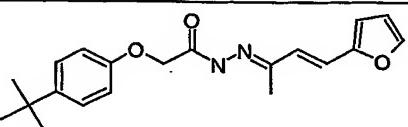
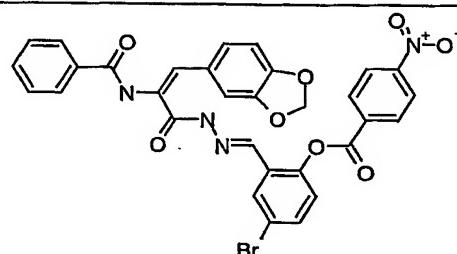
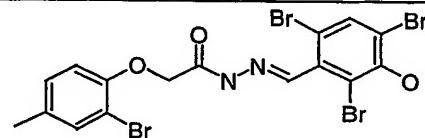
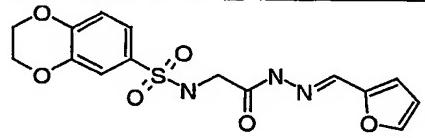
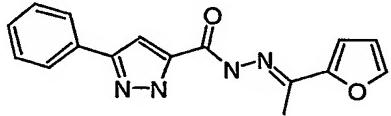
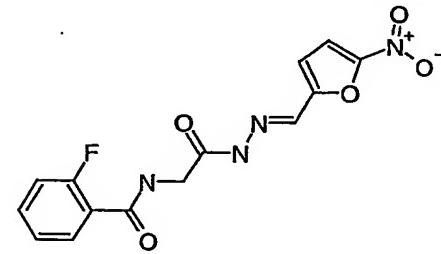
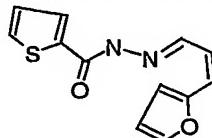
A4.107		34.2
A4.108		34.4
A4.109		34.7
A4.110		34.7
A4.111		34.7
A4.112		34.7
A4.113		35.5

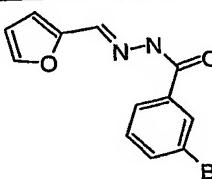
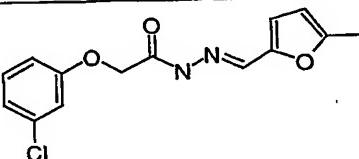
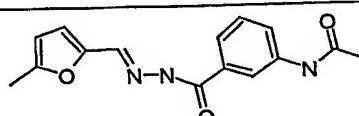
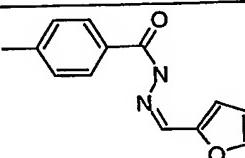
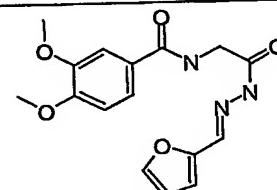
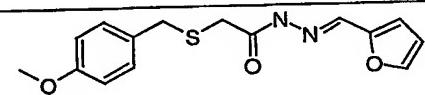
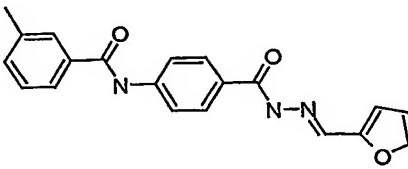
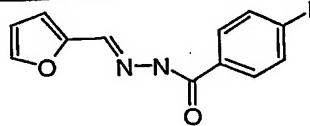
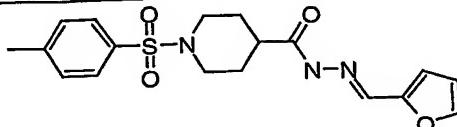
A4.114		36.1
A4.115		36.2
A4.116		36.3
A4.117		36.3
A4.118		36.3
A4.119		36.6
A4.120		37.7

A4.121		38.2
A4.122		38.3
A4.123		38.4
A4.124		39.7
A4.125		41.1
A4.126		42.2
A4.127		43.2
A4.128		43.3

A4.129		44.2
A4.130		44.2
A4.131		44.7
A4.132		45.4
A4.133		45.4
A4.134		46.6
A4.135		46.6

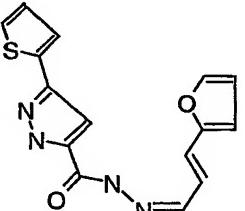
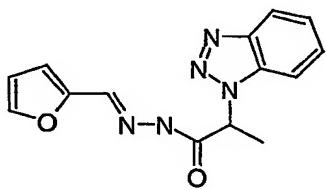
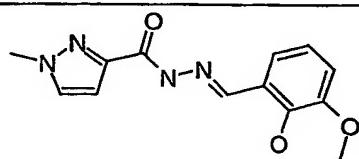
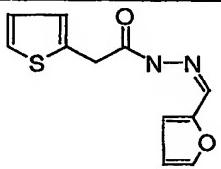
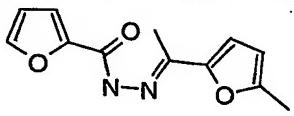
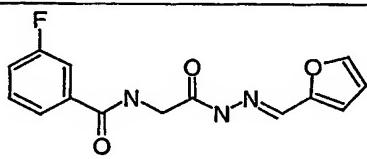
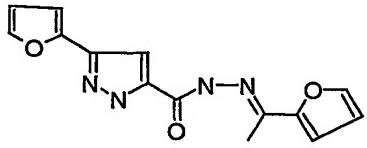
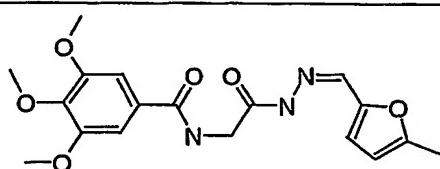
A4.136		47.0
A4.137		47.3
A4.138		48.1*
A4.139		48.2
A4.140		49.4*
A4.141		50.0
A4.142		50.2
A4.143		50.3

A4.144		51.1
A4.145		53.4
A4.146		54.2
A4.147		54.2
A4.148		55.6
A4.149		58.3
A4.150		60.0
A4.151		62.7

A4.152		62.7
A4.153		62.7*
A4.154		63.1*
A4.155		64.2
A4.156		64.9*
A4.157		65.8
A4.158		67.1*
A4.159		68.9
A4.160		69.3

A4.161		73.1*
A4.162		74.7
A4.163		75.8*
A4.164		76.4*
A4.165		77.4
A4.166		79.8*
A4.167		80.4*

A4.168		81.8*
A4.169		82.9
A4.170		87.5
A4.171		91.2*
A4.172		92.2
A4.173		98.8*
A4.174		112.8*

A4.175		131.9*
A4.176		140.5*
A4.177		142.2
A4.178		143.1
A4.179		152.4
A4.180		155.0*
A4.181		160.7*
A4.182		161.2*

A4.183		221.8*
A4.184		293.8*
A4.185		305.2*
A4.186		322.8*
A4.187		422.4*

Tabelle 5:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A5.001		3.6
A5.002		7.6
A5.003		8.2
A5.004		20.0
A5.005		77.3

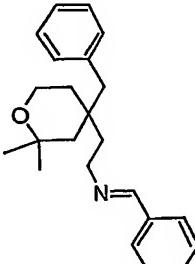
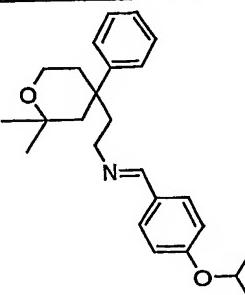
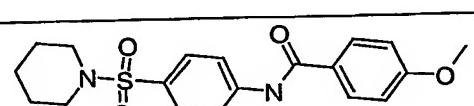
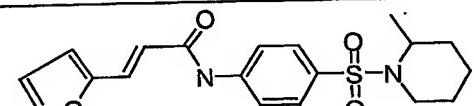
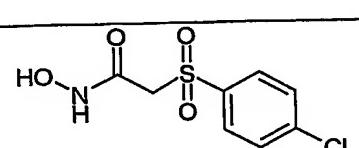
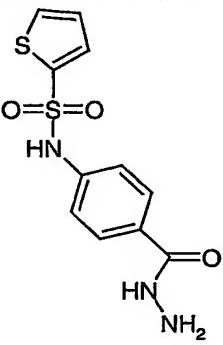
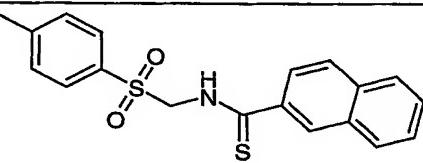
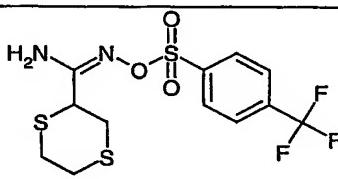
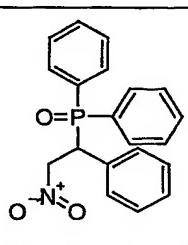
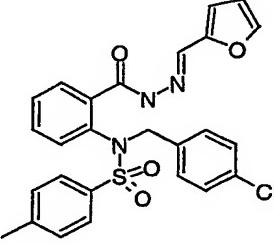
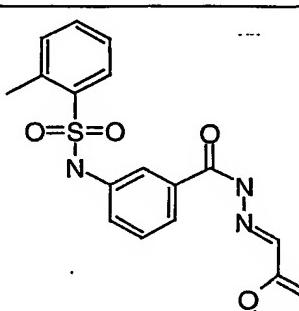
A5.006		93.6*
A5.007		197.4*

Tabelle 6:

Verbindung Nr.	Struktur	IC50 _{APN} [μ M]
A6.001		8.4
A6.002		8.4
A6.003		11.5

A6.004		11.8
A6.005		11.8
A6.006		13.9
A6.007		16.3
A6.008		16.4
A6.009		19.2

A6.010		22.3
A6.011		18.0
A6.012		21.6
A6.013		24.8
A6.014		28.9
A6.015		37.2
A6.016		55.6

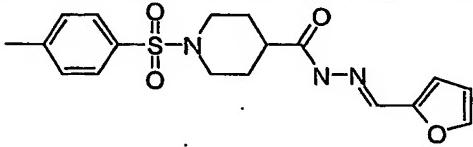
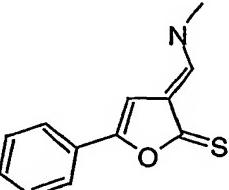
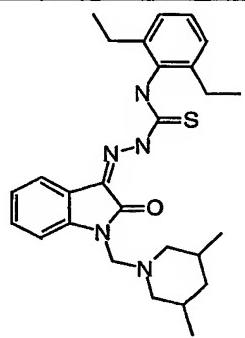
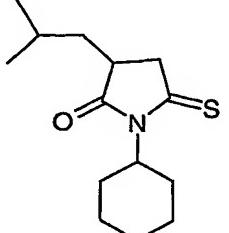
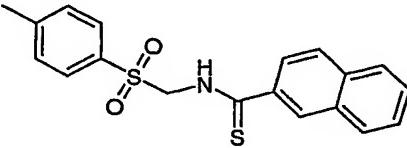
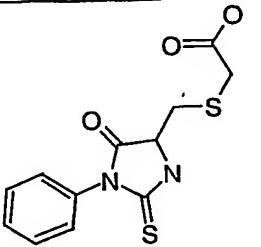
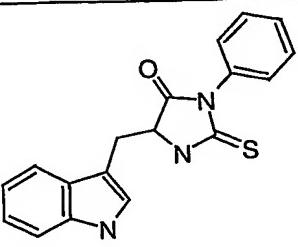
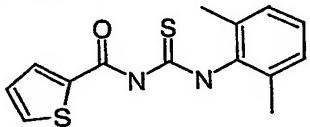
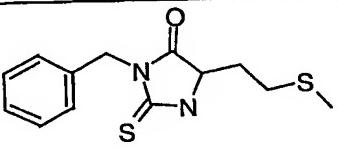
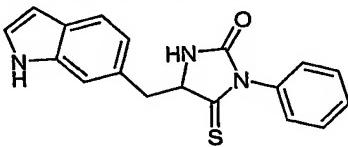
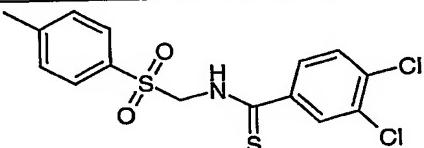
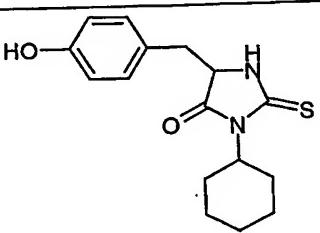
A6.017		69.3
--------	--	------

Tabelle 7:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ APN [μM]
A7.001		6.0
A7.002		6.6
A7.003		8.0
A7.004		11.8

A7.005		12.0
A7.006		12.4
A7.007		12.9
A7.008		14.1
A7.009		14.9
A7.010		18.0
A7.011		21.3

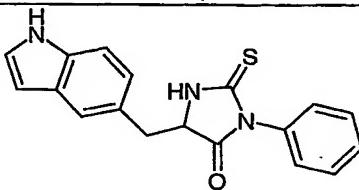
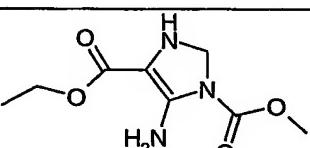
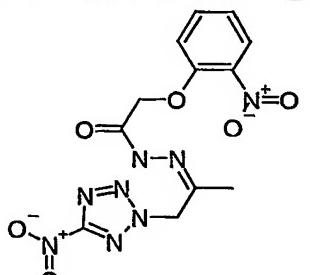
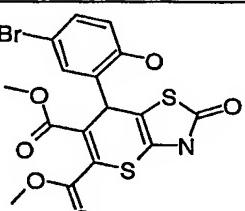
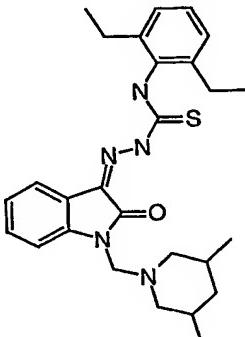
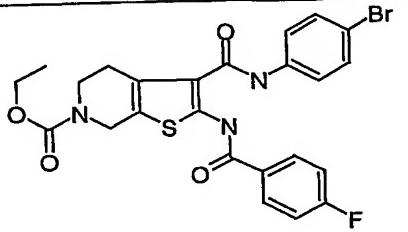
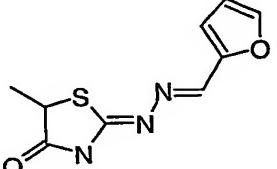
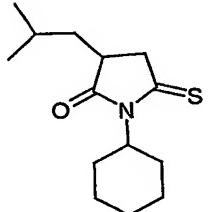
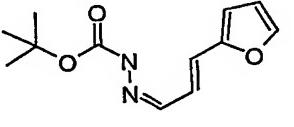
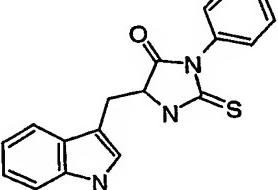
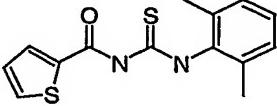
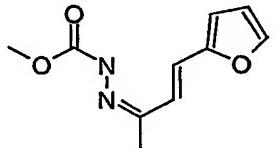
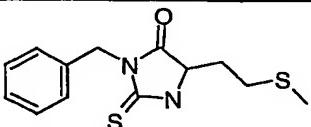
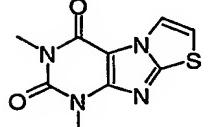
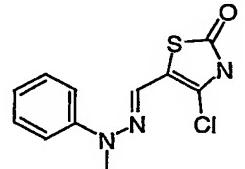
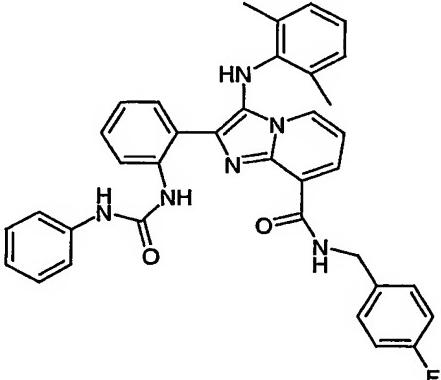
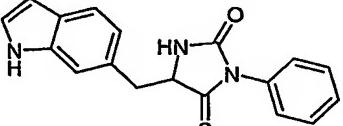
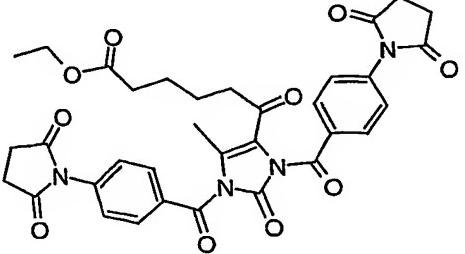
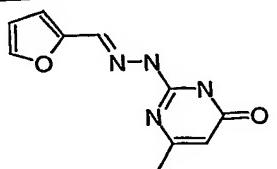
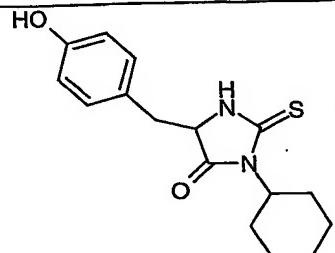
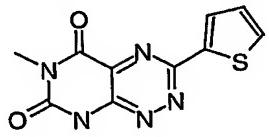
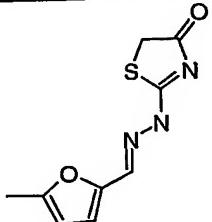
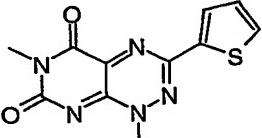
A7.012		36.9
--------	---	------

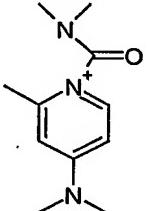
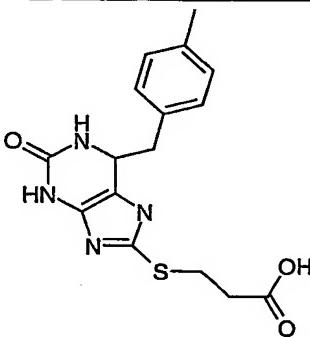
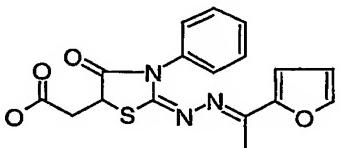
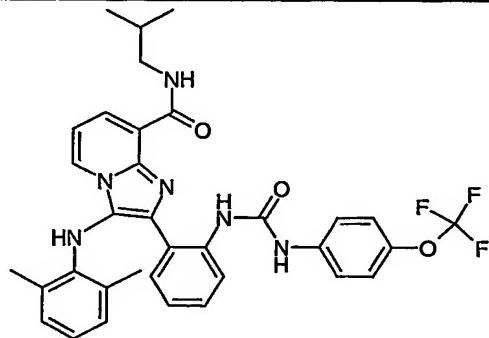
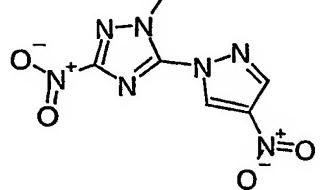
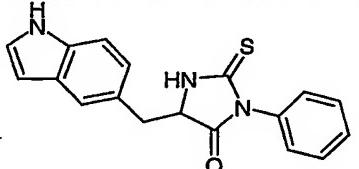
Tabelle 8:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A8.001		0.9*
A8.002		3.4
A8.003		4.7

A8.004		6.6
A8.005		7.3
A8.006		8.0
A8.007		8.0
A8.008		10.8
A8.009		12.4

A8.010		12.9
A8.011		13.5
A8.012		14.1
A8.013		14.3
A8.014		14.4
A8.015		14.9
A8.016		14.9

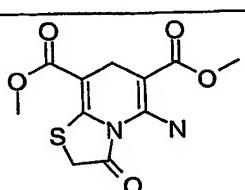
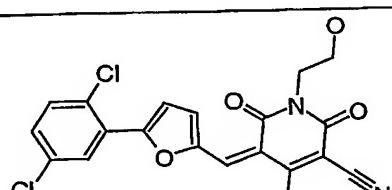
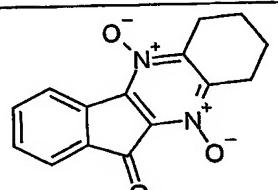
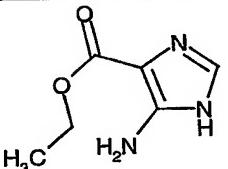
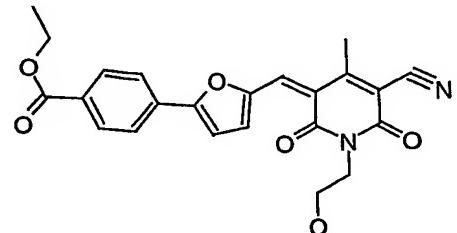
A8.017		15.6
A8.018		18.2
A8.019		21.3
A8.020		26.1
A8.021		25.0
A8.022		26.4
A8.023		22.6

A8.024		27.6
A8.025		28.0
A8.026		28.6
A8.027		31.4
A8.028		34.4
A8.029		36.9

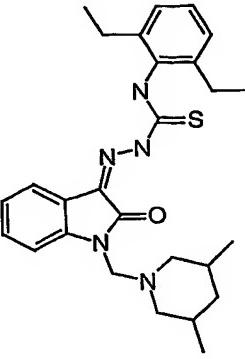
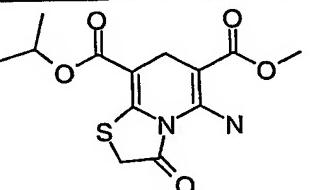
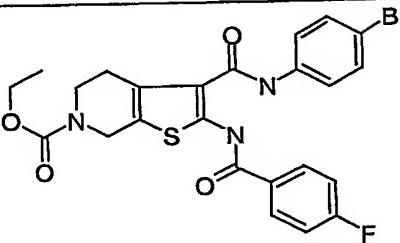
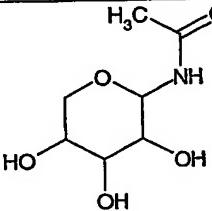
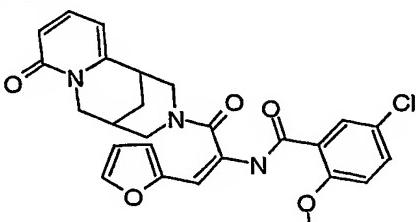
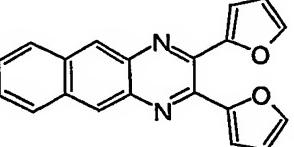
A8.030		42.4
A8.031		48.1
A8.032		50.0
A8.033		53.2
A8.034		59.8
A8.035		66.6

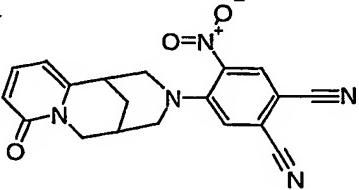
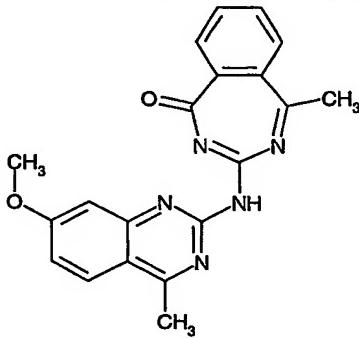
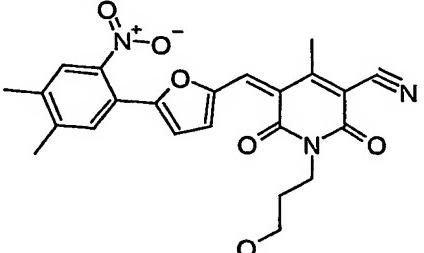
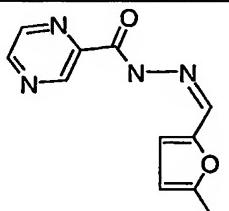
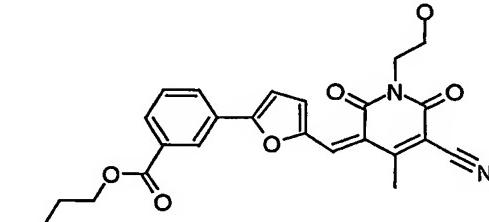
A8.036		68.0
A8.037		79.8
A8.038		96.7
A8.039		140.5*
A8.040		145.4
A8.041		231.1*

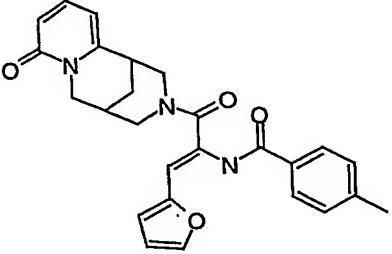
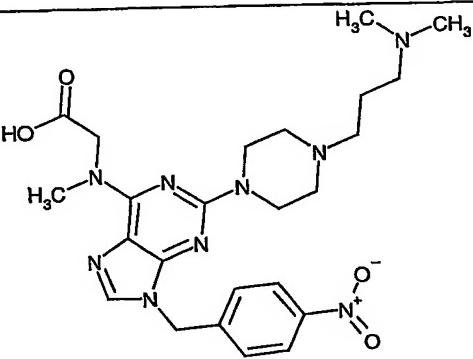
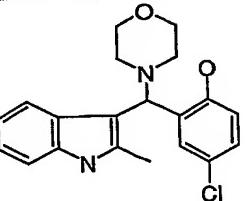
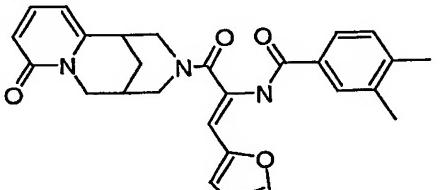
Tabelle 9:

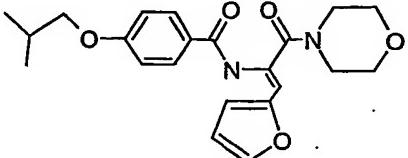
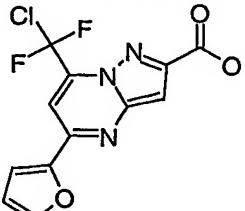
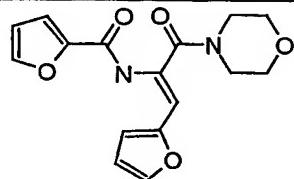
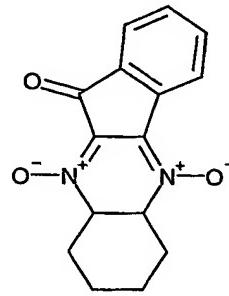
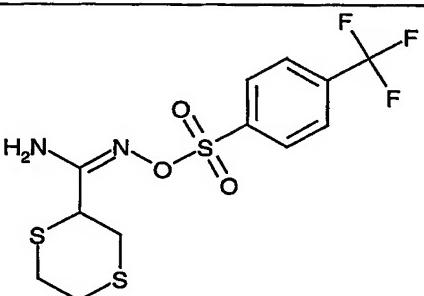
Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A9.001		'very high active', beyond measure
A9.002		1.2*
A9.003		2.0*
A9.004		2.6*
A9.005		2.7*

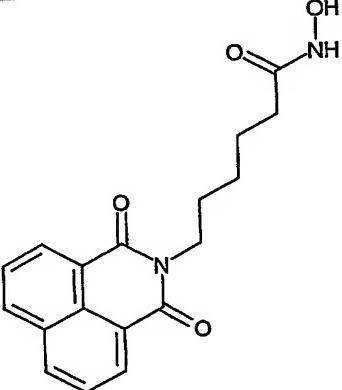
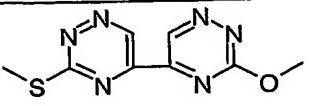
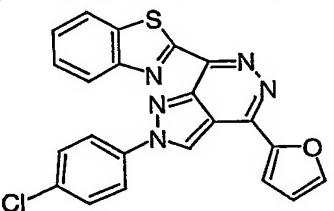
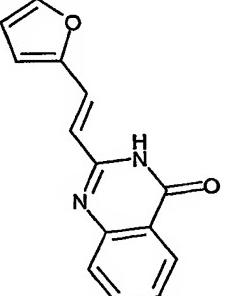
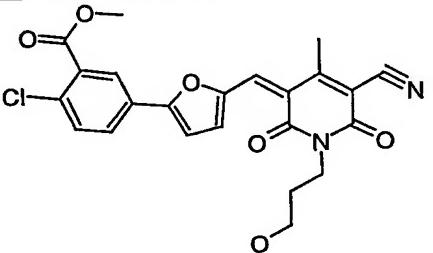
A9.006		4.7
A9.007		4.8
A9.008		5.0
A9.009		6.2
A9.010		6.3

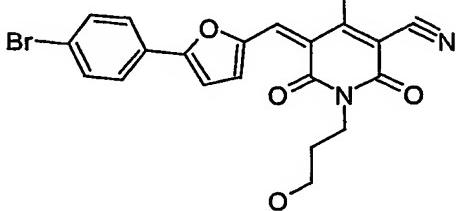
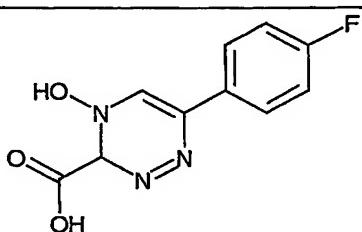
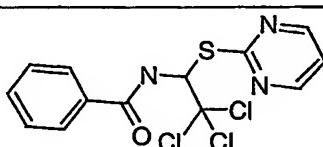
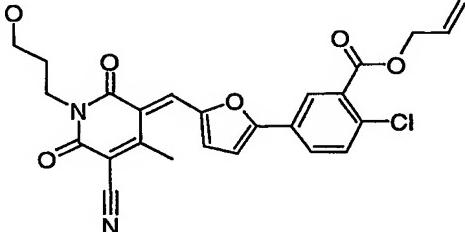
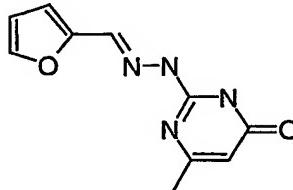
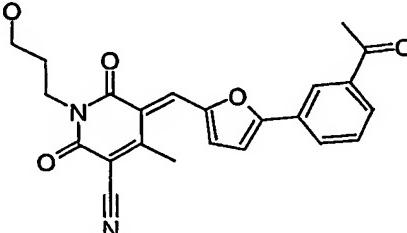
A9.011		6.6
A9.012		6.9
A9.013		7.3
A9.014		7.3
A9.015		8.1
A9.016		8.9

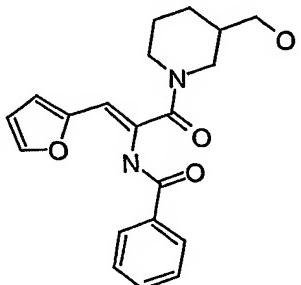
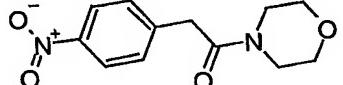
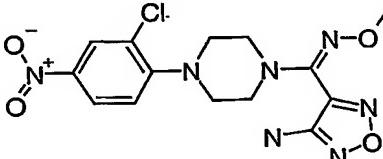
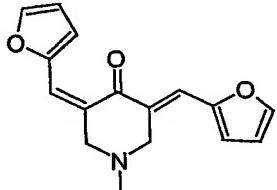
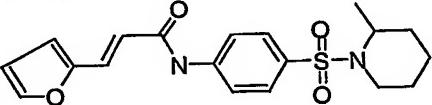
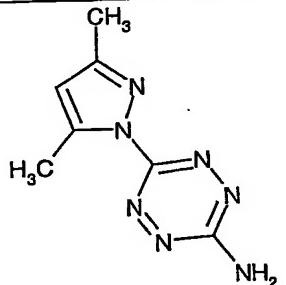
A9.017		8.9
A9.018		8.9
A9.019		9.7
A9.020		9.8
A9.021		10.2*

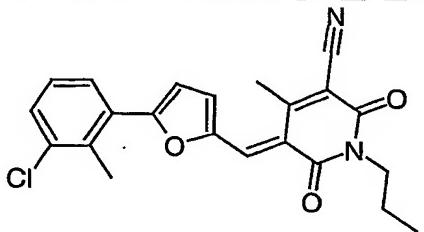
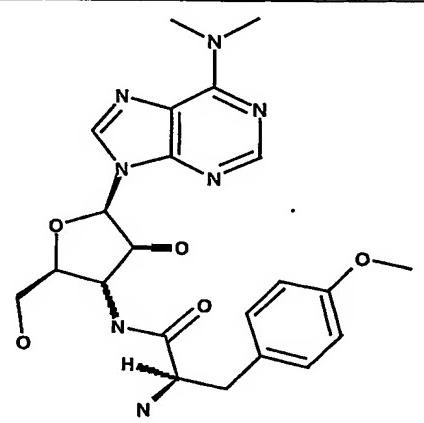
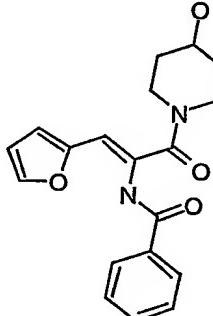
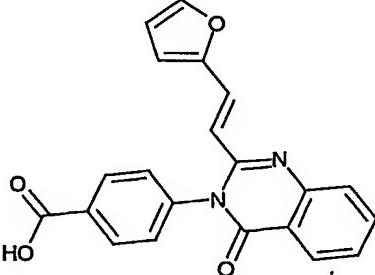
A9.022		10.6
A9.023		11.0
A9.024		11.8
A9.025		11.8
A9.026		11.8

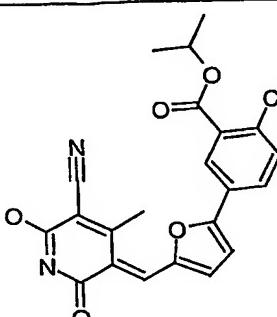
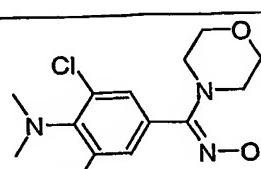
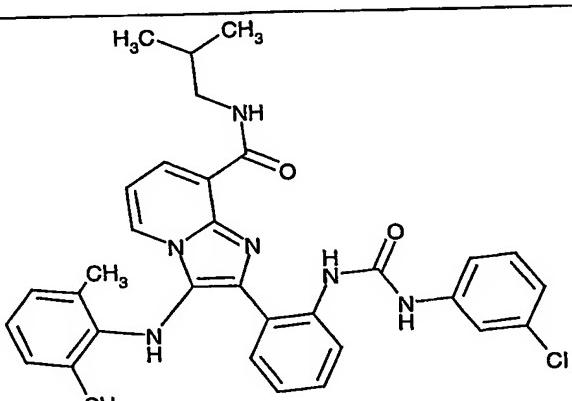
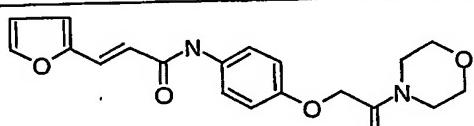
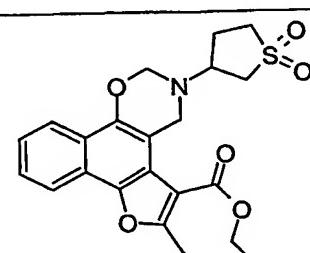
A9.027		13.1
A9.028		13.2
A9.029		13.5
A9.030		13.7
A9.031		13.9

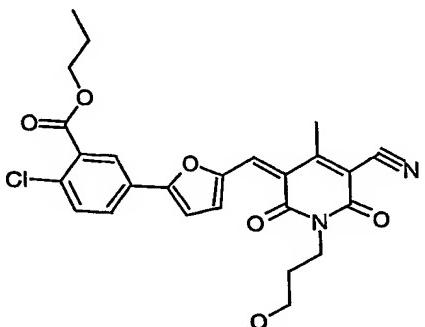
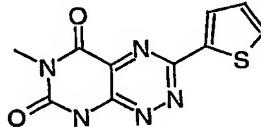
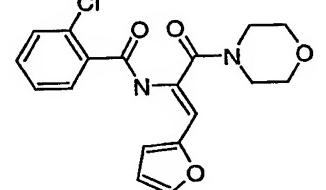
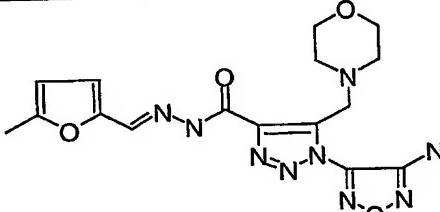
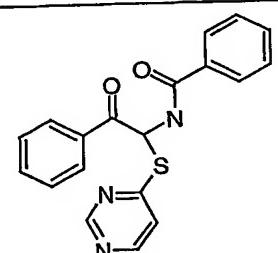
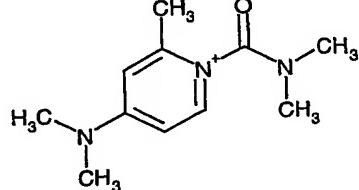
A9.032		14.1
A9.033		14.3
A9.034		14.3
A9.035		14.6
A9.036		15.2

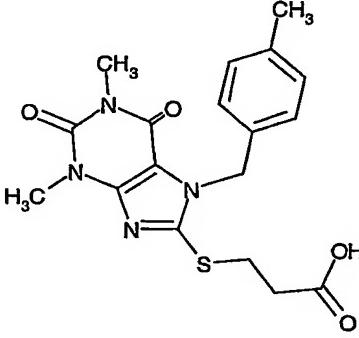
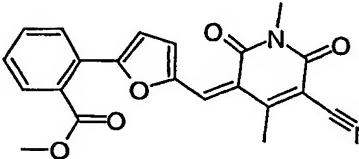
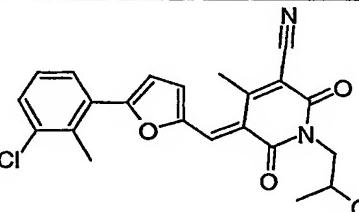
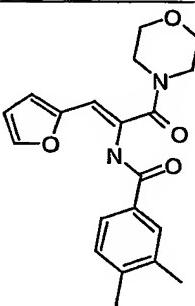
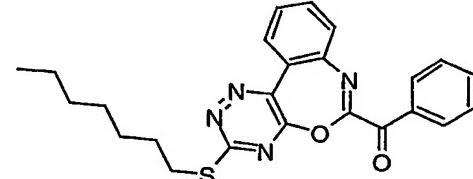
A9.037		16.0
A9.038		17.1
A9.039		17.9
A9.040		18.1
A9.041		18.2
A9.042		18.2

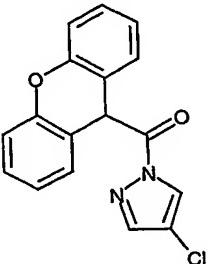
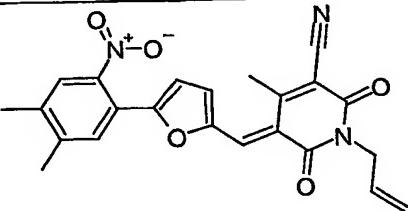
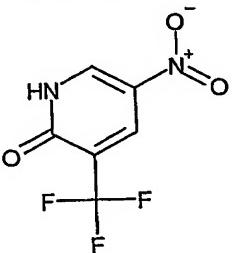
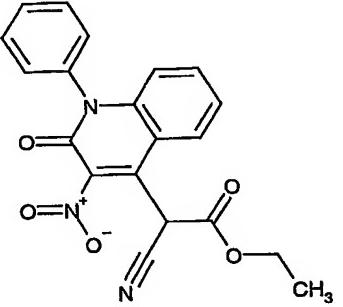
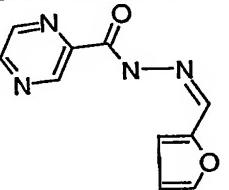
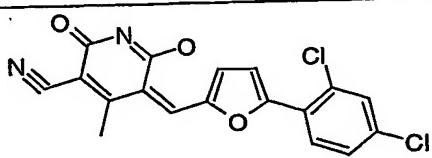
A9.043		19.0
A9.044		19.1
A9.045		19.2
A9.046		19.2
A9.047		19.9
A9.048		20.3

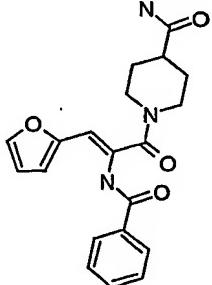
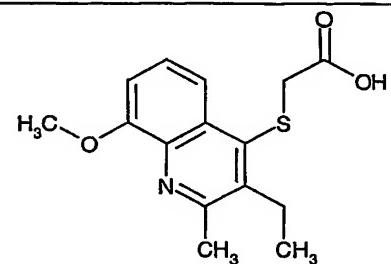
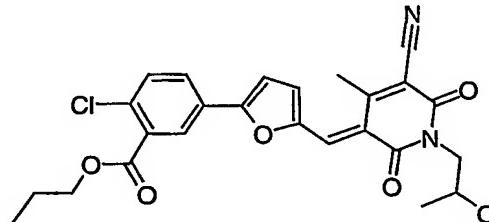
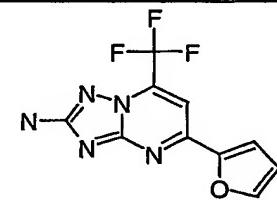
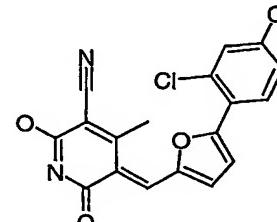
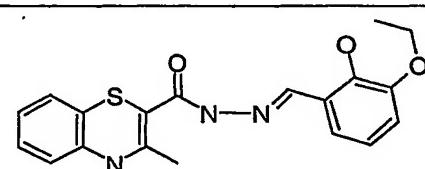
A9.049		20.8
A9.050		20.9
A9.051		21.1
A9.052		21.2

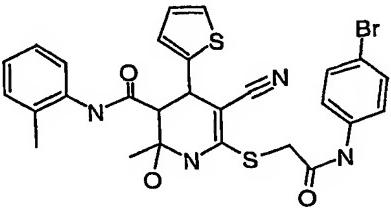
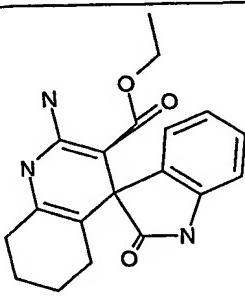
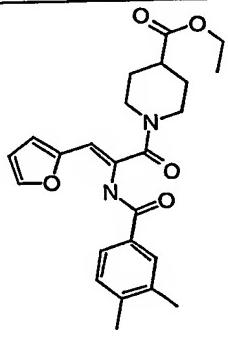
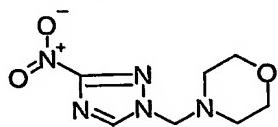
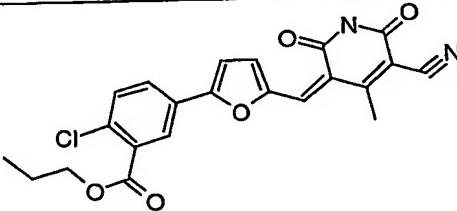
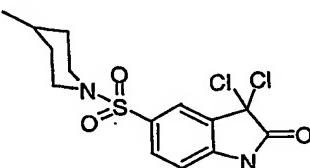
A9.053		21.3
A9.054		21.4
A9.055		21.6
A9.056		21.9
A9.057		22.3

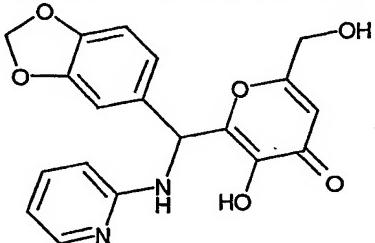
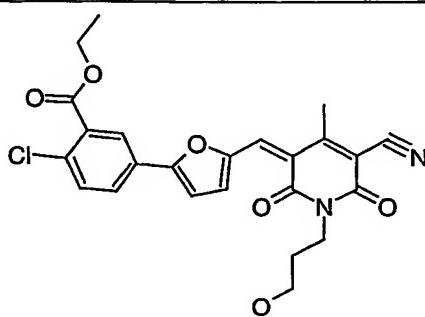
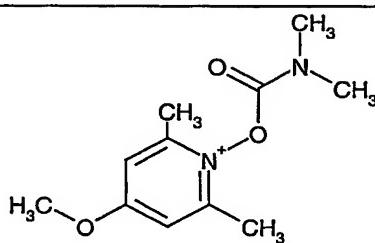
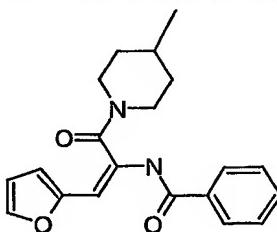
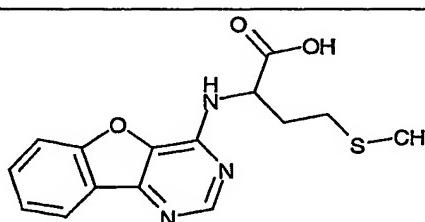
A9.064		23.8
A9.065		25.5
A9.066		26.1
A9.067		26.7
A9.068		26.9
A9.069		27.6

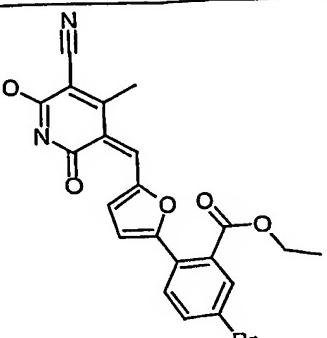
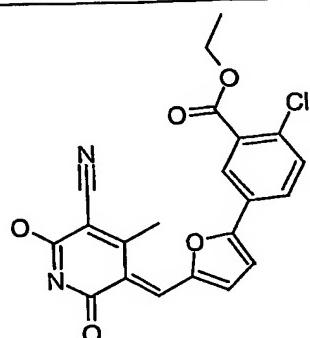
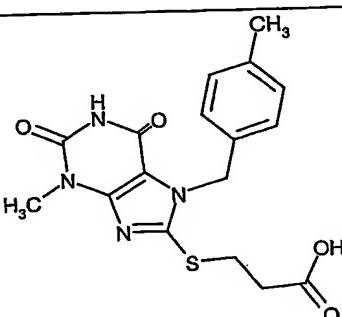
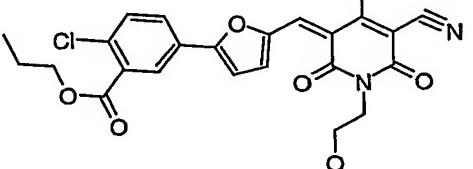
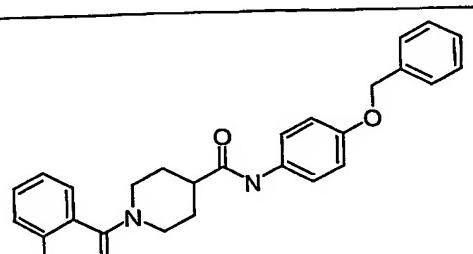
A9.070		28.0
A9.0671		28.1
A9.072		28.6
A9.073		28.8
A9.074		28.9

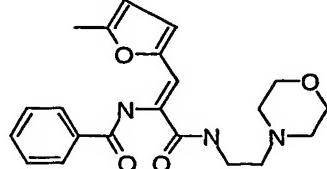
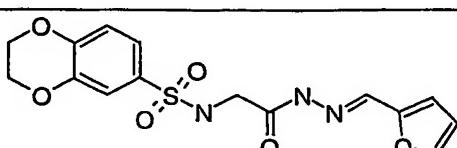
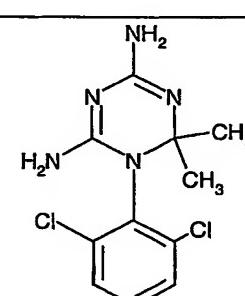
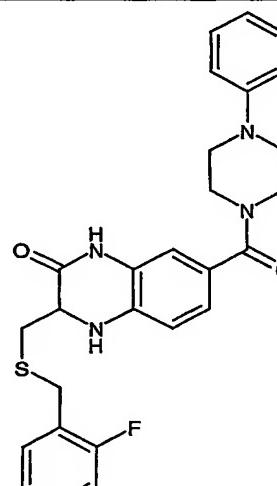
A9.075		29.1
A9.076		29.3
A9.077		29.9
A9.078		30.0
A9.079		30.1
A9.080		30.3

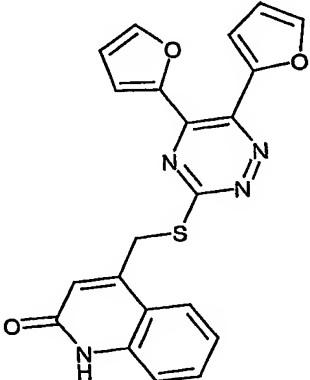
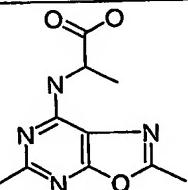
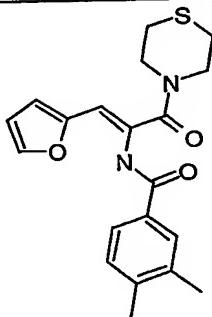
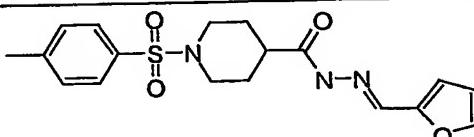
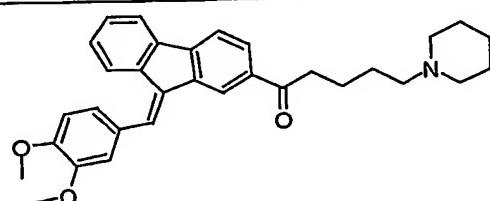
A9.081		30.5
A9.082		31.1
A9.083		32.0
A9.084		32.1
A9.085		32.4
A9.086		33.2

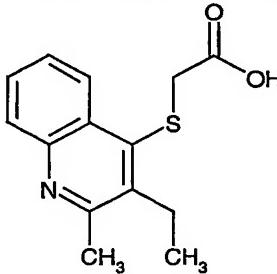
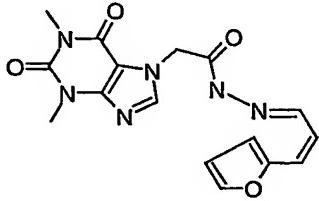
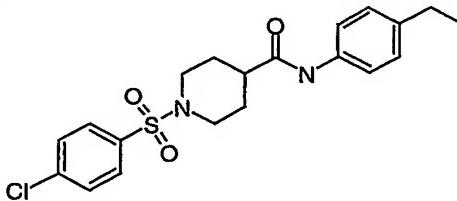
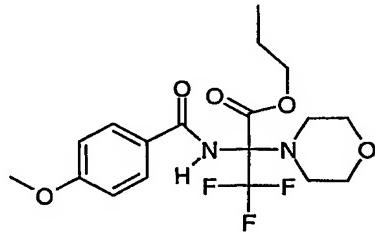
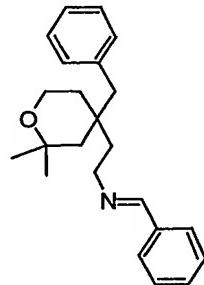
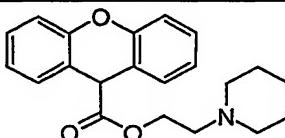
A9.087		33.6
A9.088		33.9
A9.089		34.5
A9.090		36.8
A9.091		36.8
A9.092		37.2

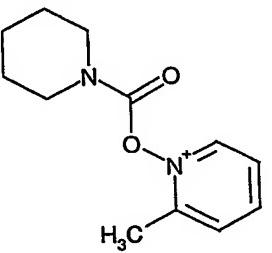
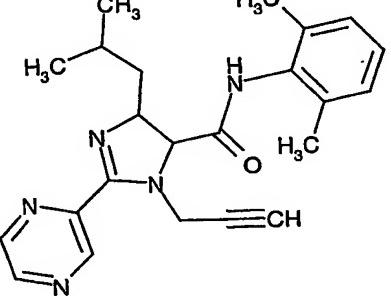
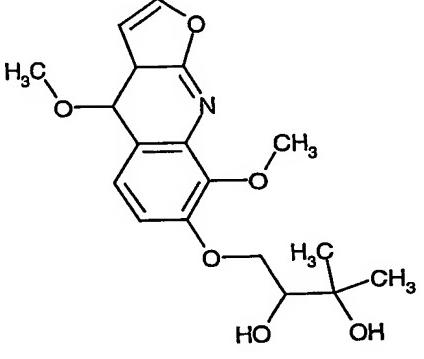
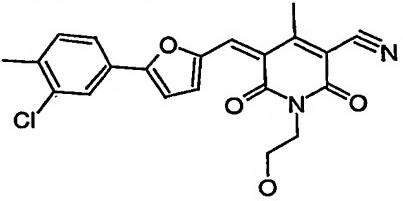
A9.093		37.3
A9.094		41.0
A9.095		42.4
A9.096		45.0
A9.097		48.4

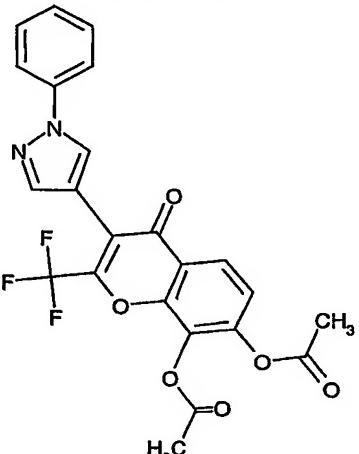
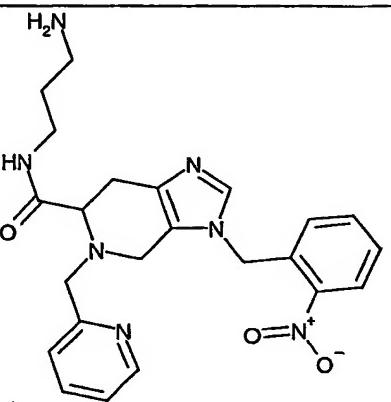
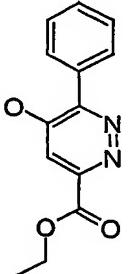
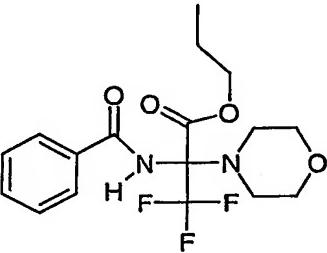
A9.098		49.9
A9.099		52.1
A9.100		53.2*
A9.101		54.0
A9.102		54.0

A9.103		55.0*
A9.104		55.6
A9.105		59.8
A9.106		61.5

A9.107		65.1
A9.108		65.8
A9.109		68.9
A9.110		69.3
A9.111		74.6

A9.112		77.4
A9.113		79.8
A9.114		80.4*
A9.115		90.2
A9.116		93.6
A9.117		94.8*

A9.118		96.7*
A9.119		102.6*
A9.120		117.3*
A9.121		125.4

A9.122		133.7*
A9.123		136.4
A9.124		142.9
A9.125		186.0*

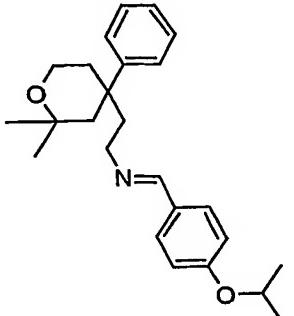
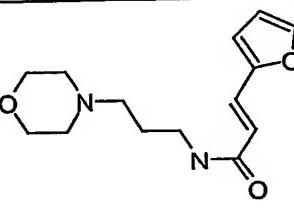
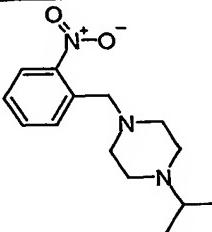
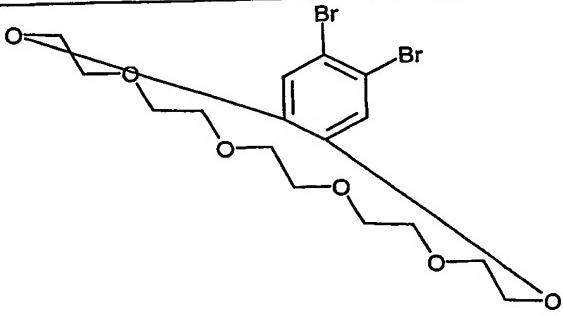
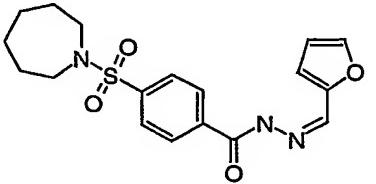
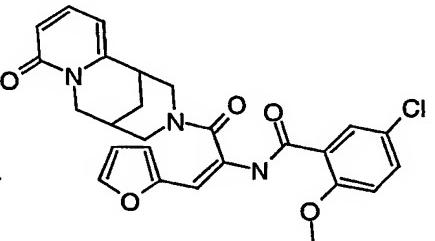
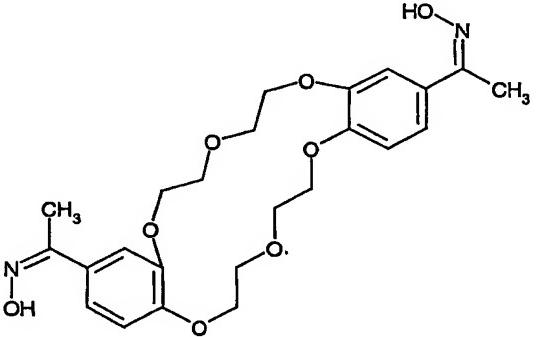
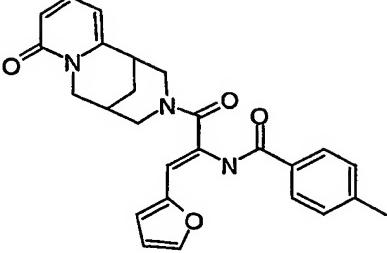
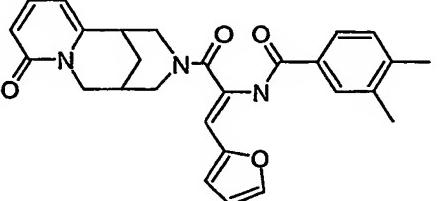
A9.126		197.4*
A9.127		208.5*
A9.128		252.2*

Tabelle 10:

Verbindung Nr.	Struktur	IC50 _{APN} [μM]
A10.001		0.7

A10.002		8.0
A10.003		8.1
A10.004		8.6
A10.005		11.0
A10.006		11.8

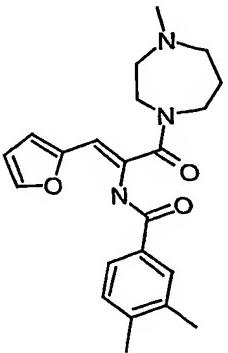
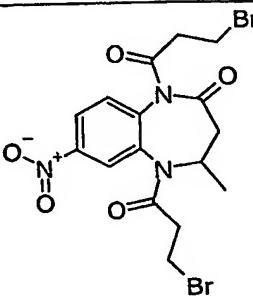
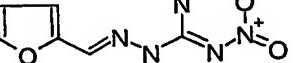
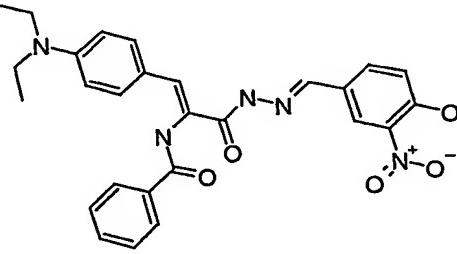
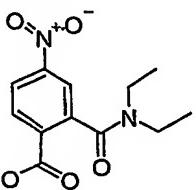
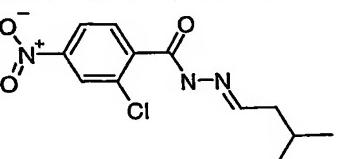
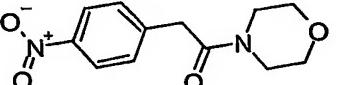
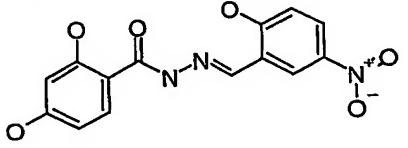
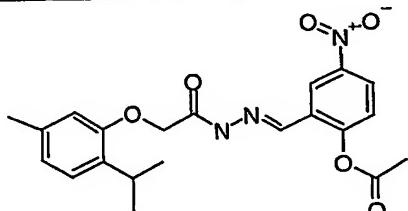
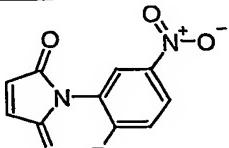
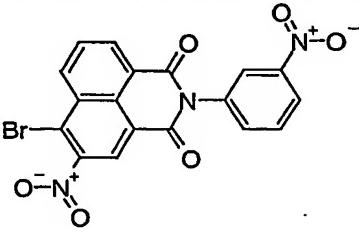
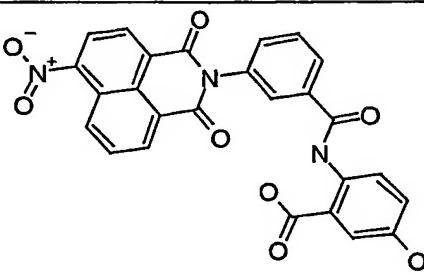
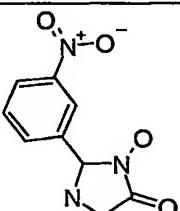
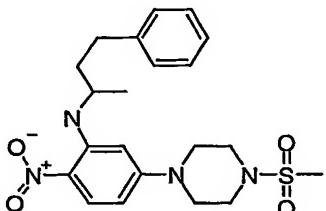
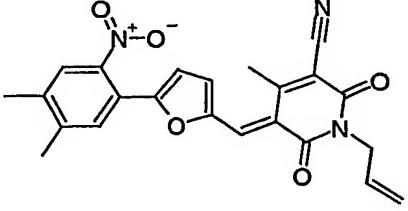
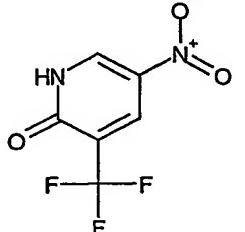
A10.007		22.1
A10.008		99.8*

Tabelle 11:

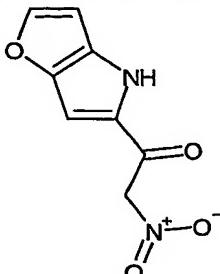
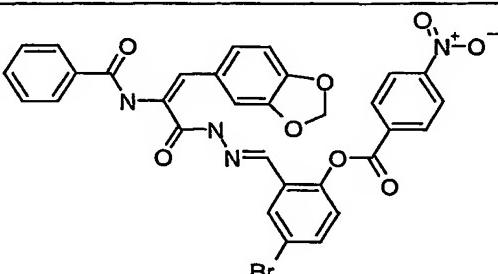
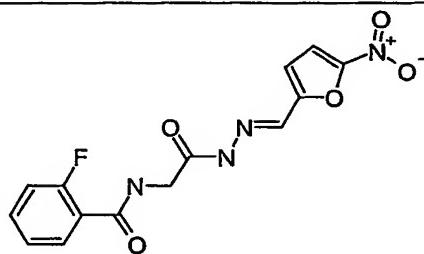
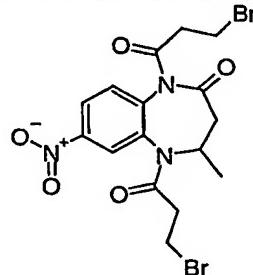
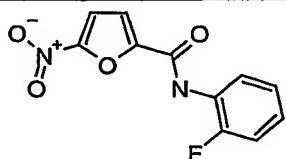
Verbindung Nr.	Struktur	IC50 _{APN} [μM]
A11.001		7.6
A11.002		7.6

A11.003		8.0
A11.004		8.9
A11.005		10.7
A11.006		10.8
A11.007		11.4
A11.008		11.8

A11.009		12.1
A11.010		15.6
A11.011		16.3
A11.012		19.1
A11.013		20.2
A11.014		20.3
A11.015		20.8

A11.016		23.3
A11.017		23.6
A11.018		26.4
A11.019		28.9
A11.020		29.3
A11.021		29.9

A11.022		30.0
A11.023		31.1
A11.024		32.8
A11.025		33.2
A11.026		36.8
A11.027		37.4
A11.028		39.3
A11.029		45.4

A11.030		49.5
A11.031		54.2
A11.032		60.0
A11.033		62.4
A11.034		99.8*

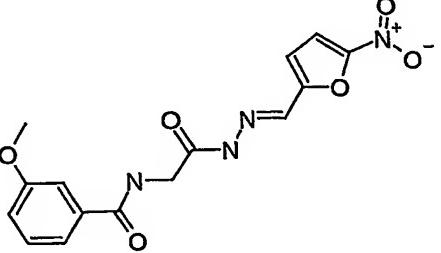
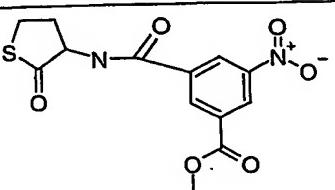
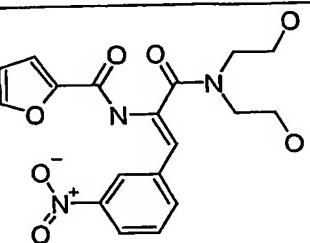
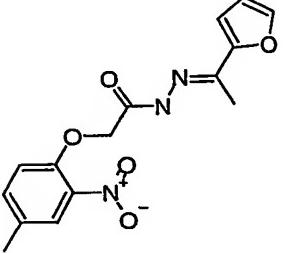
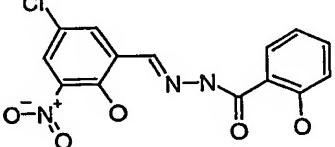
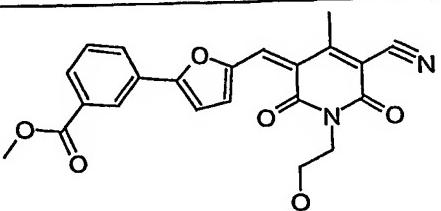
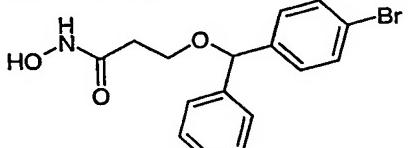
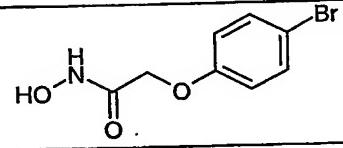
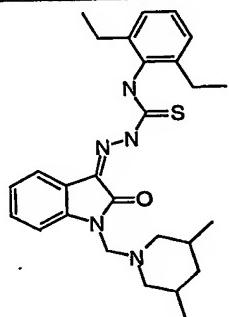
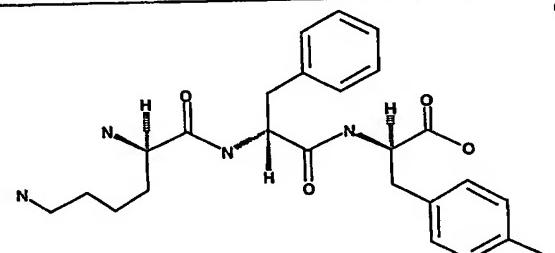
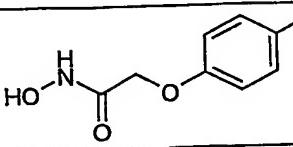
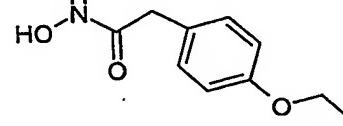
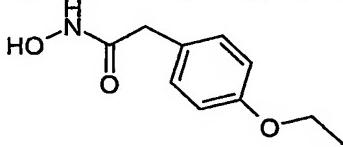
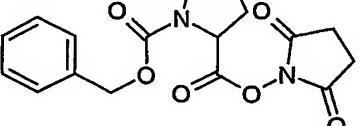
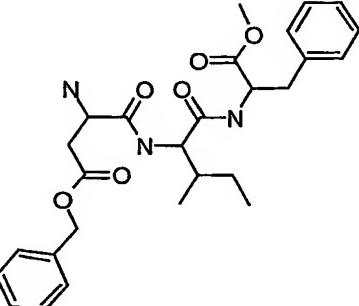
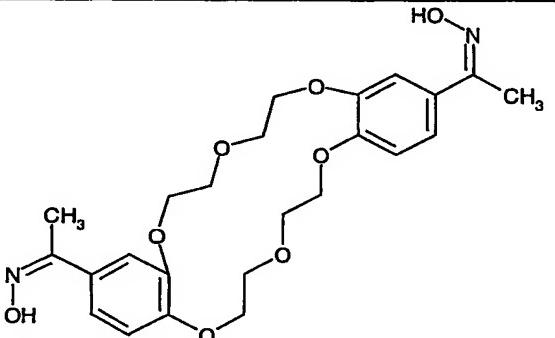
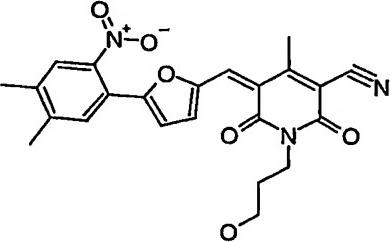
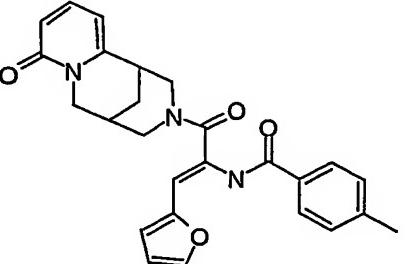
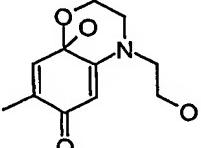
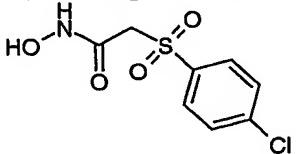
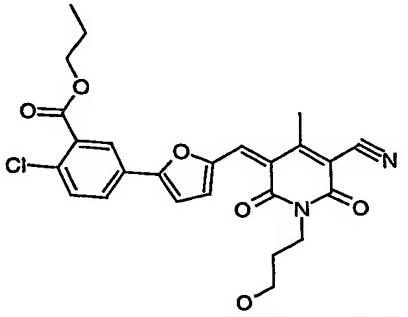
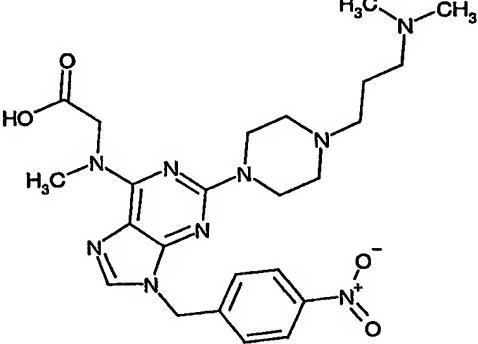
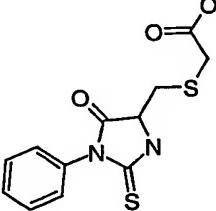
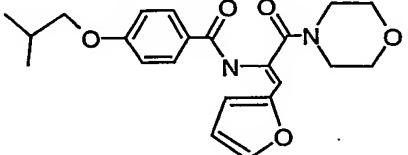
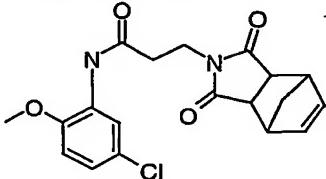
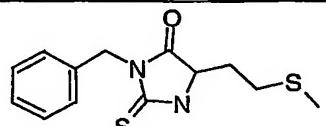
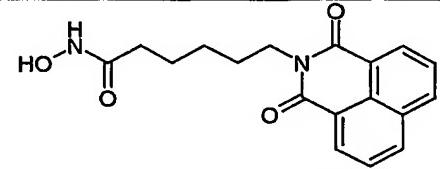
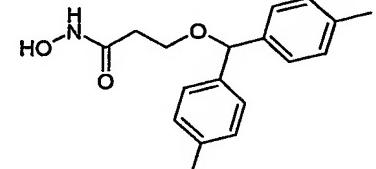
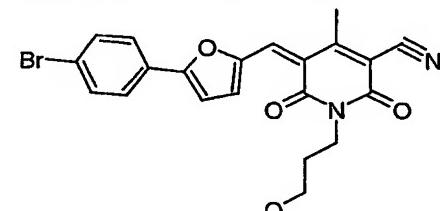
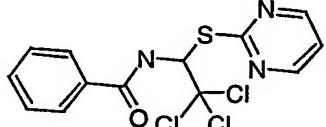
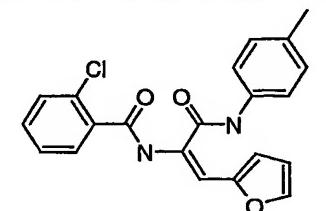
A11.035		221.8*
A11.036		238.4*
A11.037		243.8*
A11.038		422.4*
A11.039		451.4*

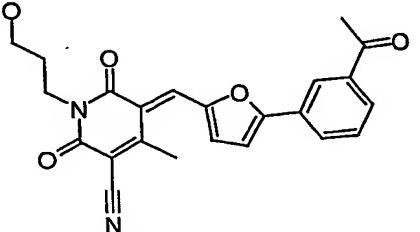
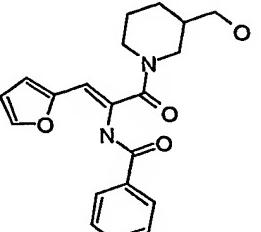
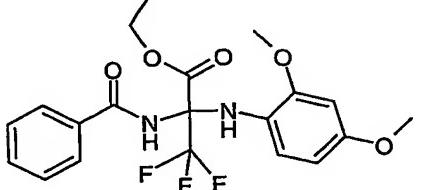
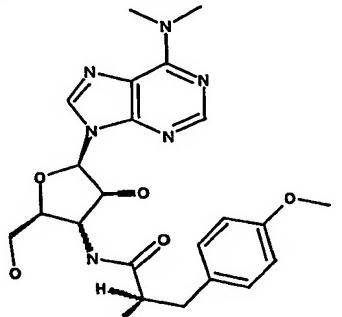
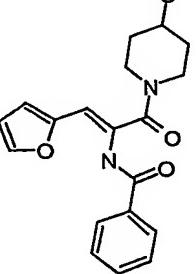
Tabelle 12:

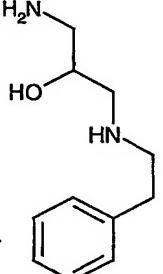
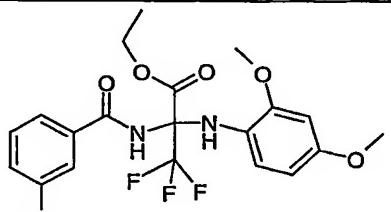
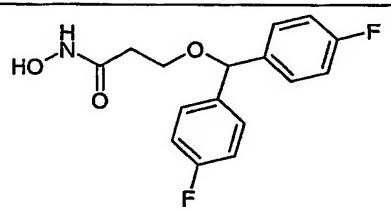
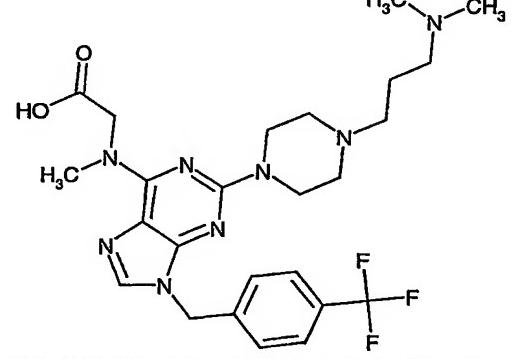
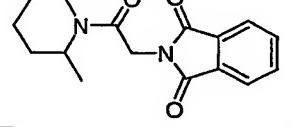
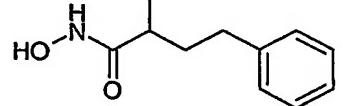
A12.007		6.3
A12.008		6.3
A12.009		6.4
A12.010		6.6
A12.011		Chiral 7.3
A12.012		7.3
A12.013		7.4

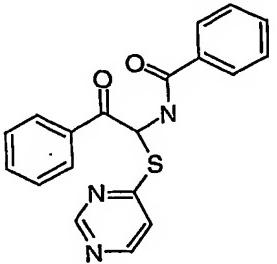
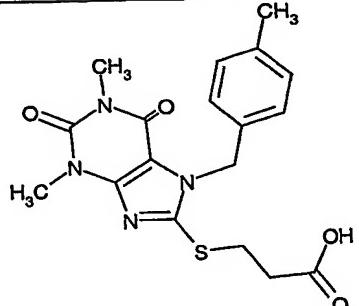
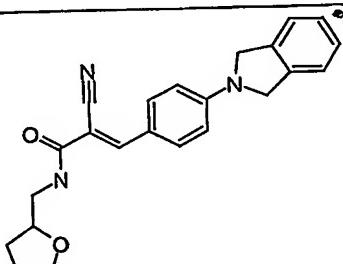
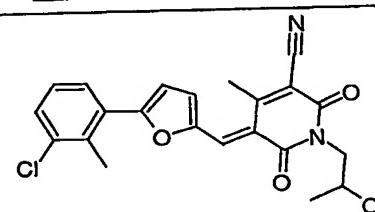
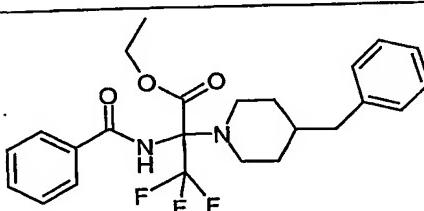
A12.014		7.5
A12.015		8.4
A12.016		8.6
A12.017		8.6
A12.018		9.7
A12.019		11.2

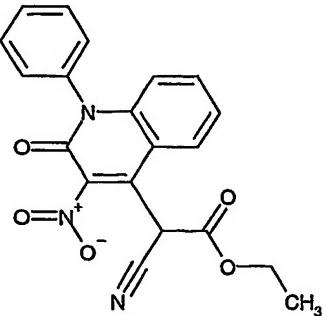
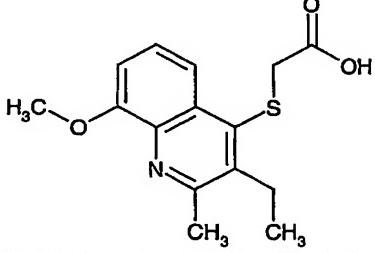
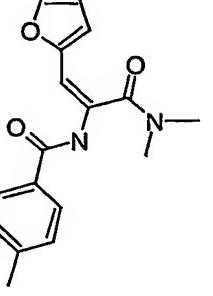
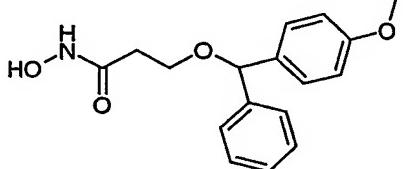
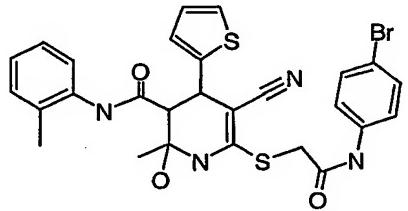
A12.020		11.4
A12.021		11.5
A12.022		11.8
A12.023		11.8
A12.024		12.0
A12.025		13.1

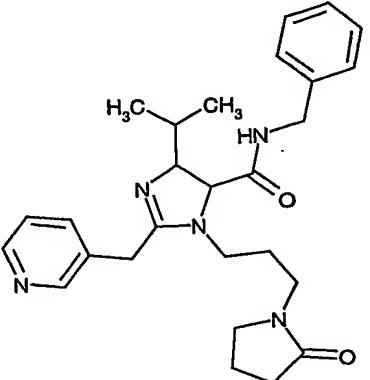
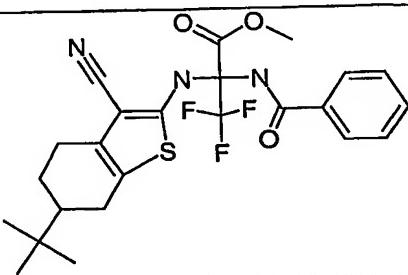
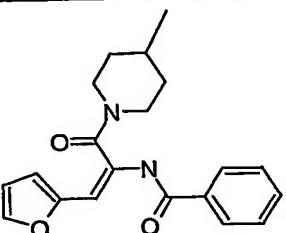
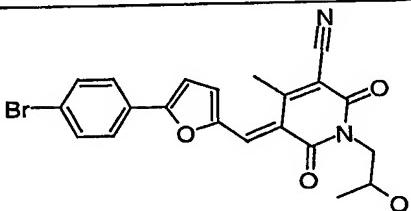
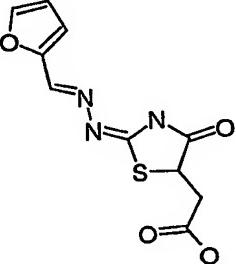
A12.026		13.4
A12.027		14.1
A12.028		14.1
A12.029		14.2
A12.030		16.0
A12.031		17.1
A12.032		17.9
A12.033		17.9

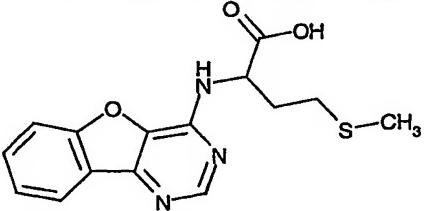
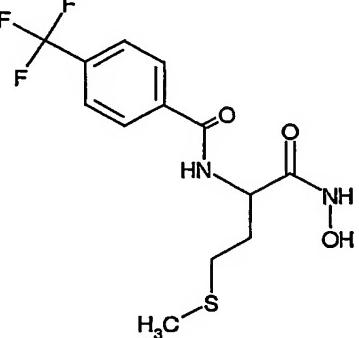
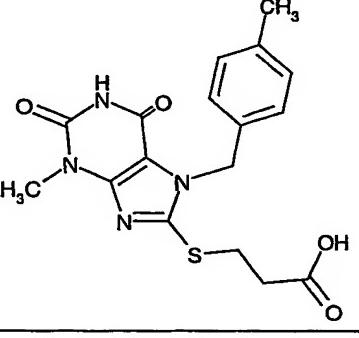
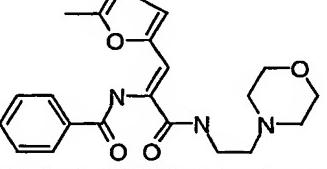
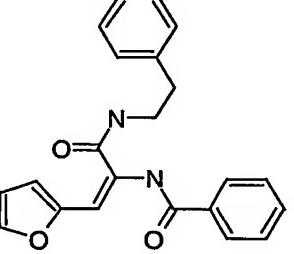
A12.034		18.2
A12.035		19.0
A12.036		19.0
A12.037		20.9
A12.038		21.1

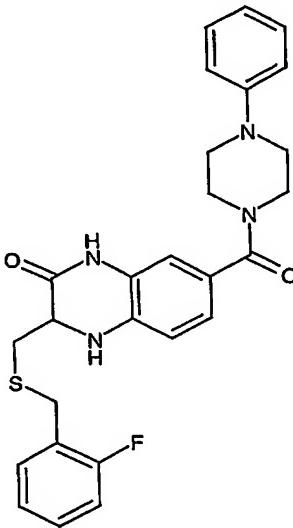
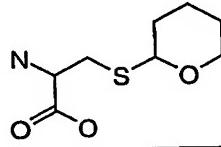
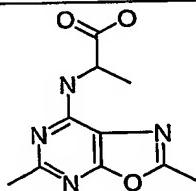
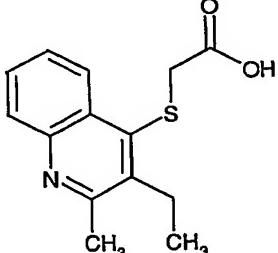
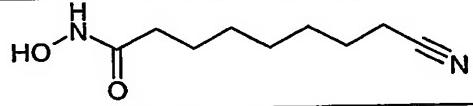
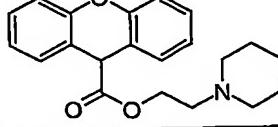
A12.039		21.2
A12.040		21.7
A12.041		21.8
A12.042		23.0
A12.032		23.4
A12.044		25.2

A12.045		26.9
A12.046		27.9
A12.047		28.1
A12.048		28.6
A12.049		29.9

A12.050		30.0
A12.051		31.1
A12.052		32.5
A12.053		33.0
A12.054		33.8

A12.055		33.9
A12.056		43.6
A12.057		45.0
A12.058		47.2
A12.059		48.1

A12.060		48.4
A12.061		51.2
A12.062		53.2
A12.063		55.0
A12.064		55.8

A12.065		61.5
A12.066		62.7
A12.067		65.8
A12.068		77.4
A12.069		80.6
A12.070		94.8

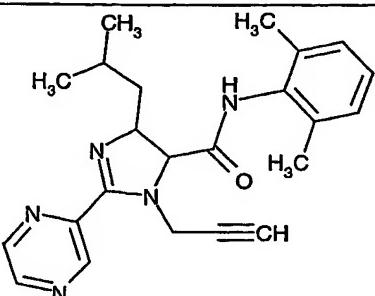
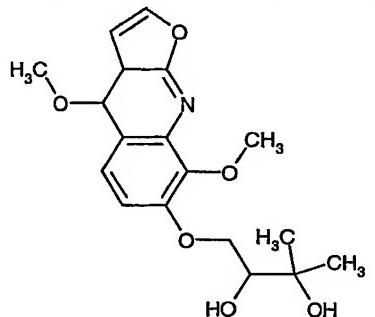
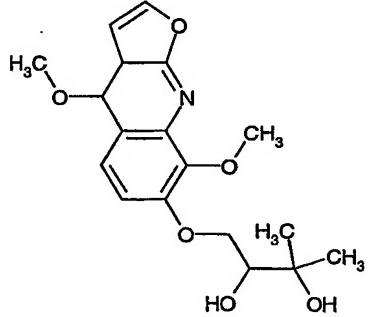
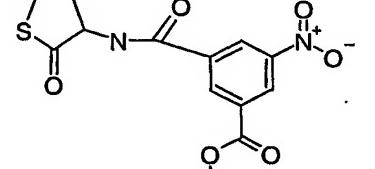
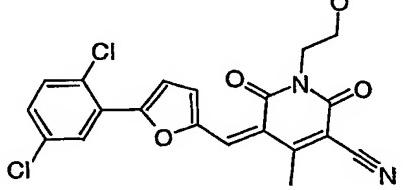
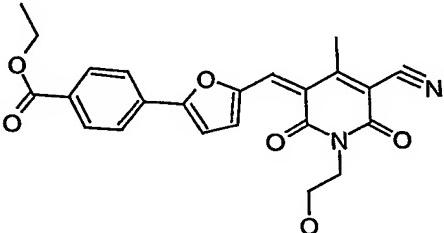
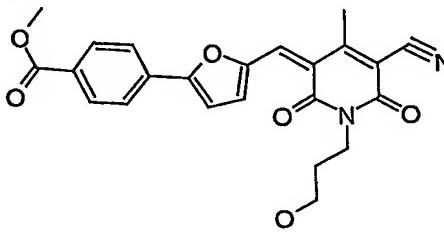
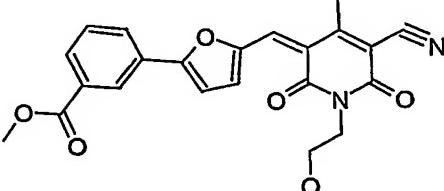
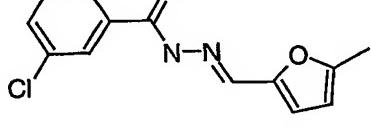
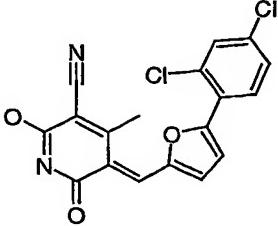
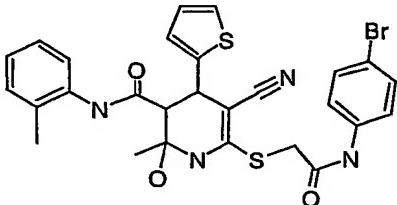
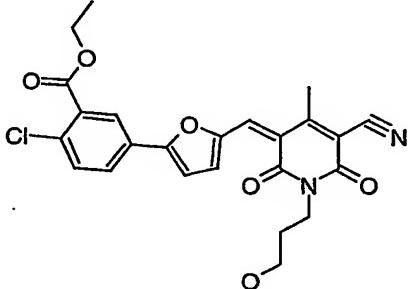
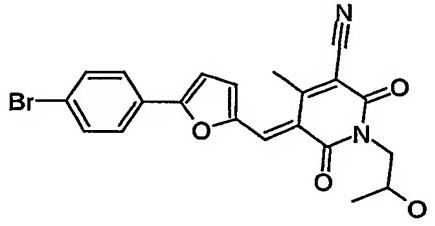
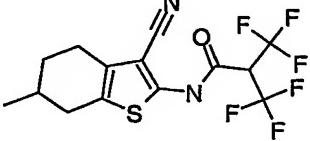
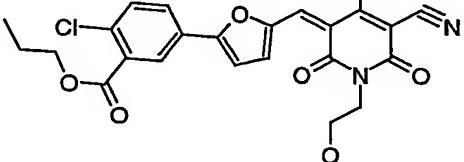
A12.071		102.6
A12.072		117.3
A12.073		125.4
A12.074		238.4*

Tabelle 13:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A13.001		1.2
A13.002		2.7
A13.003		5.0
A13.004		6.3
A13.005		11.8

A13.012		21.4
A13.013		28.1
A13.014		28.6
A13.015		29.3
A13.016		29.9
A13.017		32.0

A13.018		33.9
A13.019		32.4
A13.020		41.0
A13.021		47.2
A13.022		51.3
A13.023		54.0

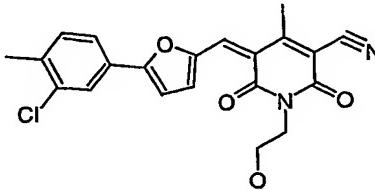
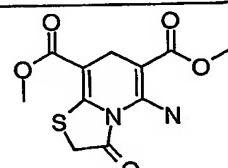
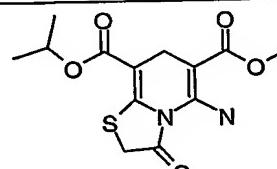
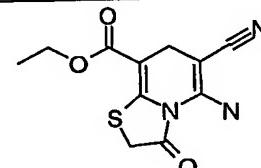
A13.024		125.4
---------	---	-------

Tabelle 14:

Verbindung Nr.	Struktur	IC ₅₀ _{APN} [μM]
A14.001		“positively very high active”, means beyond measurement-scale”
A14.002		6.9
A14.003		23.1

Beispiel 2:

Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf die Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) der Maus als Tiermodell der Multiplen Sklerose.

Die Erkrankung EAE wurde durch tägliche Injektion von SJL/J-Mäusen ($n = 10$) mit PLP139-151 (myelin antigen proteolipid protein peptide 139-151) induziert. Nach Ausbruch der Erkrankung erfolgte am 11. Tag nach Immunisierung eine therapeutische Intervention durch intraperitoneale Injektion von jeweils 1 mg der Peptidase-Inhibitoren am ersten Tag und weiteren Injektionen von 0,5 mg der Inhibitoren jeden zweiten Tag. Die Krankheitsscores [vD1] sind durch unterschiedlich stark ausgeprägte Lähmungsgrade definiert. Gesunde Tiere haben den Krankheitsscore 0. Als Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor wurde Actinonin, als Dipeptidylpeptidase-IV-Inhibitor Lys[Z(NO₂)]-Pyrrolidid verwendet. Die Behandlung erfolgte über 46 Tage nach Immunisierung. Die Ergebnisse sind Figur 1 zu entnehmen. Die Kurvenverläufe belegen eindeutig einen stärksten und anhaltendsten [vD2] therapeutischen Effekt nach kombinierter Hemmung beider Peptidasen.

Beispiel 3:

Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf die Dextransulfat-induzierte Colitis der Maus als Tiermodell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Eine vorwiegend das Colon betreffende Entzündung (äquivalent zum Krankheitsbild der Colitis ulcerosa am Menschen) wurde durch Verabreichung von 3% Natriumdextransulfat im Trinkwasser bei 8 Wochen alten, weiblichen Balb/c-Mäusen induziert. Nach 3 Tagen zeigen alle Tiere eine deutliche, erkrankungstypische Symptomatik.

Die Peptidase-Inhibitoren bzw. die Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung als Placebo wurden intraperitoneal ab Tag 5 an drei aufeinander folgenden Tage verabreicht. Der Schweregrad wird anhand eines anerkannten Bewertungssystems (Score) ermittelt. Dabei fließen folgende Parameter in die Bewertung ein: Stuhlkonsistenz (fest = 0 Punkte (Pkt.), pastös = 2 Pkt., flüssig/durchfallartig = 4 Pkt); Blutnachweis im Kot (negativ = 0 Pkt., okkult = 2 Pkt., deutlich sichtbar = 4 Pkt.); Gewichtsverlust (0-5% = 0 Pkt., 5-10% = 1 Pkt., 10-15% = 2 Pkt., 15-20% = 3 Pkt., <20% = 4 Pkt.). Gesunde Tiere haben einen Score-Wert von 0 Punkten, maximal erreichbar sind 12 Punkte. Ab einem Scorewert von 10 Punkten ist die Erkrankung potentiell tödlich. Im Erkrankungsverlauf erhöht sich der Scorewert zunächst durch Veränderung der Stuhlparameter, im späteren Verlauf (ab Tag 5) führt der Gewichtsverlust zur Steigerung des Punktewertes. Figur 2 zeigt die Erkrankungsstärke bei unbehandelten und behandelten Tieren am Versuchstag 7 nach dreitägiger Therapie.

Bei Applikation von 10 μ g der einzelnen Inhibitoren (N=14 pro Gruppe, siehe Legende) wurde eine leichte, jedoch nicht signifikante Verringerung des Erkrankungsschweregrades erzielt (-16,5% durch Actinonin; -12,3% durch Lys[Z(NO₂)]-Pyrrolidid). Bei i.p.-Applikation einer Kombination beider Peptidaseinhibitoren erfolgte eine statistisch signifikante ($p=0,00189$) Verbesserung des Erkrankungsschweregrades um 40%.

Beispiel 4:

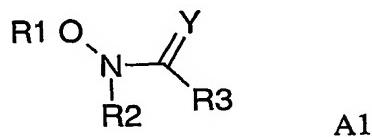
Therapeutische Wirkung der kombinierten Hemmung der Alanyl-Aminopeptidasen und analog wirkender Enzyme sowie der Dipeptidylpeptidase IV und analog wirkender Enzyme auf das Ovalbumin-induzierten Asthma bronchiale der Maus als Tiermodell für das humanen Asthma bronchiale. Dargestellt ist der Einfluß der kombinierten Peptidase-Hemmung auf den Abfalls des mittelexpiratorischen Flusses EF 50 als Maß der Lungenfunktion (Figur 3 A) sowie auf die Eosinophilie als Charakteristikum der Entzündung der Lunge bei Asthma bronchiale (Figur 3 B).

Die Sensibilisierung für das Asthma bronchiale induzierende Antigen Ovalbumin erfolgte an weiblichen Balb/c-Mäusen durch intraperitoneale Gabe von je 10 µg Ovalbumin an den Tagen 0, 14 und 21. Am Tag 27/28 wurden die Tiere mit Ovalbumin inhalativ geboostert [vD3]. Nach intraperitonealer Applikation der Peptidase-Inhibitoren an den Tagen 28-35 erfolgte am Tag 35 eine intranasale Ovalbumin-Challenge und eine Überprüfung der allergischen Frühreaktion über die Lungenfunktion. Gemessen wurden der mittelexpiratorische Fluß EF50, das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz und das Minutenvolumen sowie die Zahl der eosinophilen Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage.

Für jede Versuchsgruppe wurden 8-10 Tiere eingesetzt. In der Abbildung sind beispielhaft die Wirkungen der Peptidase-Inhibitoren auf die Reduktion des Abfalls von EF50 zusammenge stellt. Sowohl der Alanyl-Aminopeptidase-Inhibitor Actinonin (Gruppe B; 0.1 mg) als auch der Dipeptidylpeptidase-Inhibitor Lys[Z(NO₂)]-pyrrololidid (Gruppe C; 0.1 mg) zeigten therapeutische Wirkungen. Signifikante therapeutische Effekte wurden allerdings nur mit Kombinationen beider Inhibitoren (Gruppe D; je 0,1 mg) erzielt. [vD4] Gruppe E repräsentiert Tiere, die nicht OVA-sensibilisiert wurden, jedoch ansonsten allen Prozeduren unterzogen wurden, die die Tiere der Gruppen A bis D durchlaufen haben. Es handelt sich bei dieser Gruppe somit um gesunde, nicht-allergische Tiere, die es aber ermöglichen Stress induzierte Effekte auf die Lungenfunktion kalkulieren zu können.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel A1



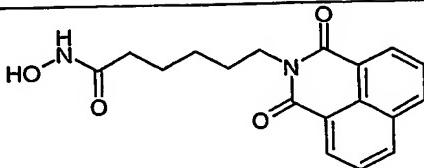
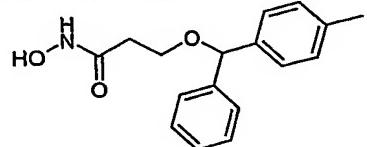
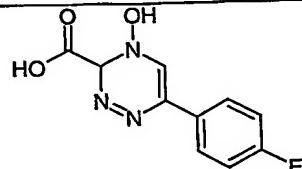
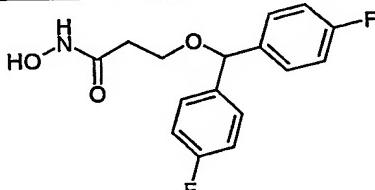
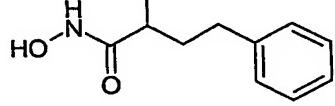
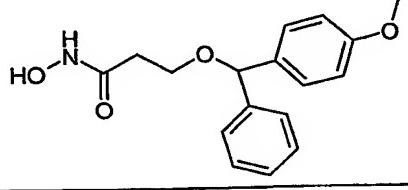
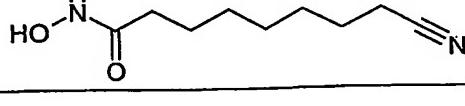
worin

- Y für O, S oder NR₄ steht;
- R₁, R₂, R₃ und R₄ gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A1 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A1 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

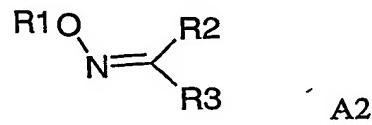
2. Verbindungen der allgemeinen Formel A1 nach Anspruch 1 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich, gewählt sind aus der folgenden Gruppe A1 nach Tabelle 1, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 1:

Verbindung Nr.	Struktur
A1.001	
A1.002	
A1.003	
A1.004	
A1.005	
A1.006	
A1.007	
A1.008	

A1.009	
A1.010	
A1.011	
A1.012	
A1.013	
A1.014	
A1.015	

3. Verbindungen der allgemeinen Formel A2

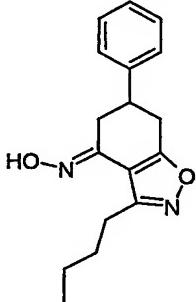


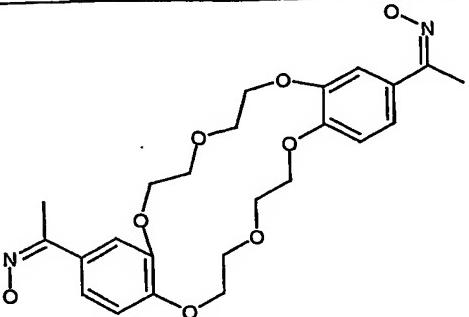
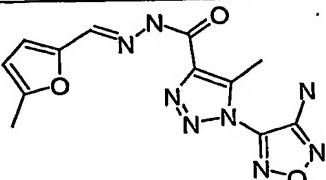
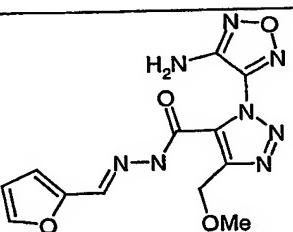
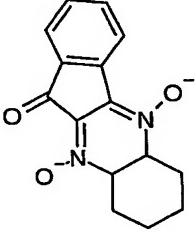
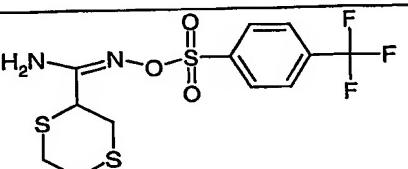
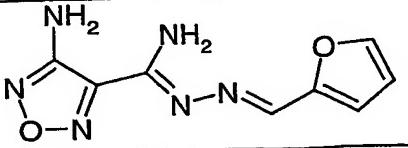
worin

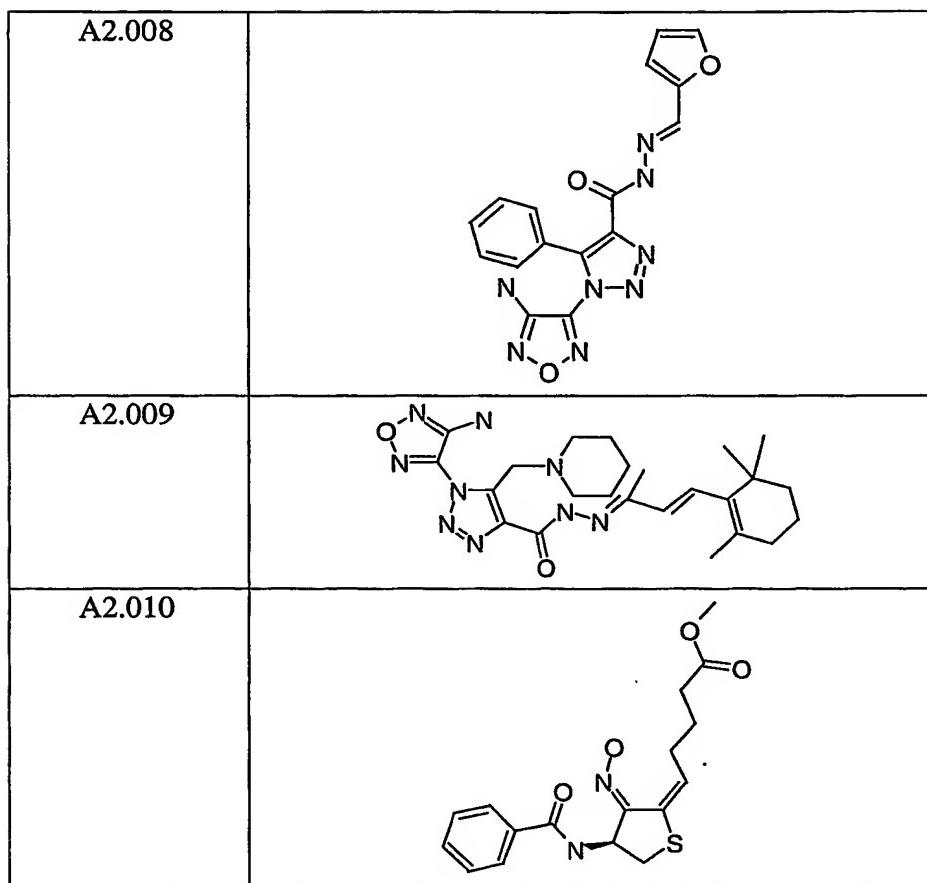
- R1, R2 und R3 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A2 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A2 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel A2 nach Anspruch 3 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich, gewählt sind aus der folgenden Gruppe A2 nach Tabelle 2, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

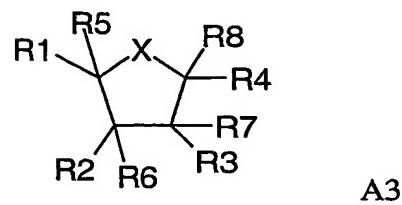
Tabelle 2:

Verbindung Nr.	Struktur
A2.001	

A2.002	
A2.003	
A2.004	
A2.005	
A2.006	
A2.007	



5. Verbindungen der allgemeinen Formel A3



worin

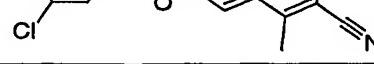
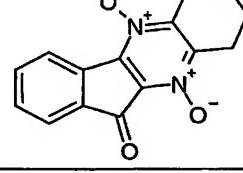
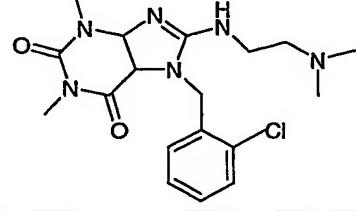
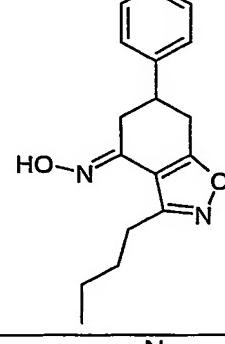
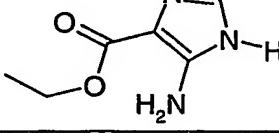
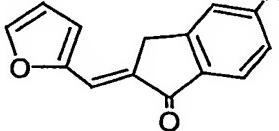
- X für O, S, NH oder NR9 stehen kann;
- die Fünfring-Grundstruktur zusätzlich zu bis zu drei weitere Heteroatome entsprechend der Definition von X, die gleich oder verschieden sein können, enthalten kann;
- die Fünfring-Grundstruktur null bis zwei Doppelbindungen enthalten kann,

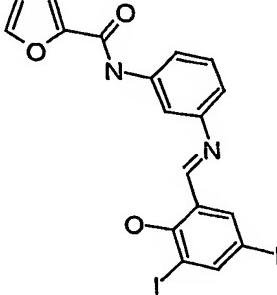
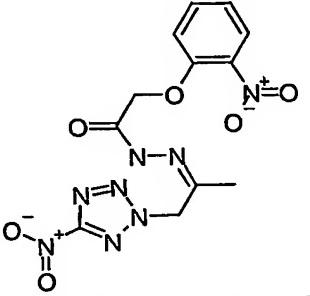
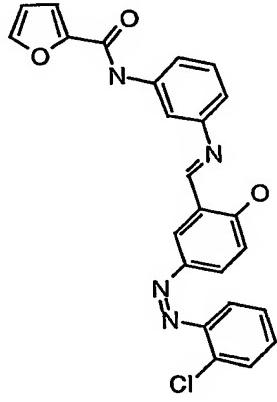
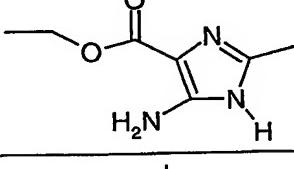
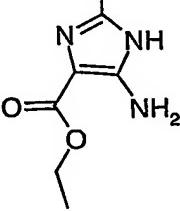
- R1 bis R9 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A3 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A3 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

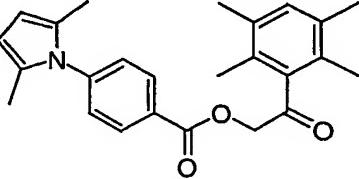
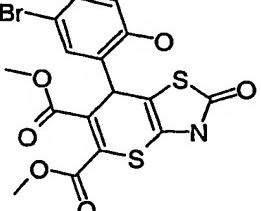
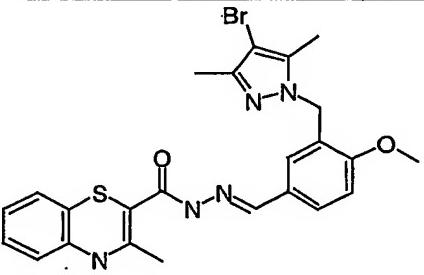
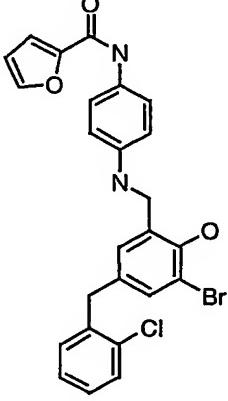
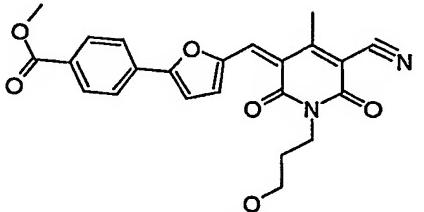
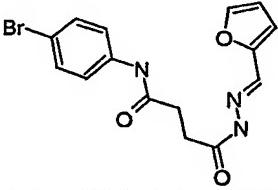
6. Verbindungen der allgemeinen Formel A3 nach Anspruch 5 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A3 nach Tabelle 3, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

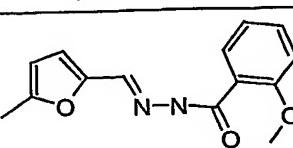
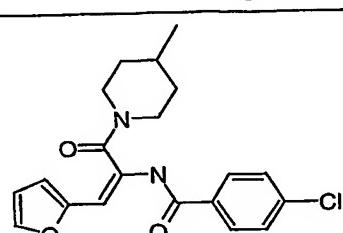
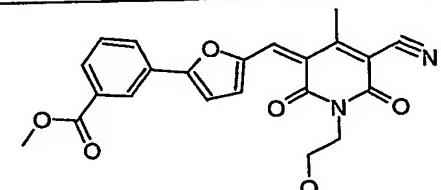
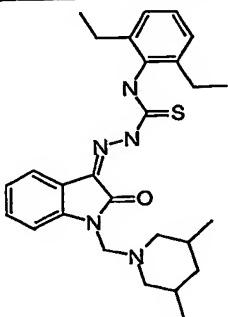
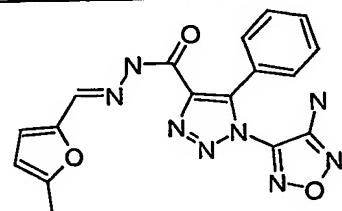
Tabelle 3:

Verbindung Nr.	Struktur
A3.001	
A3.002	

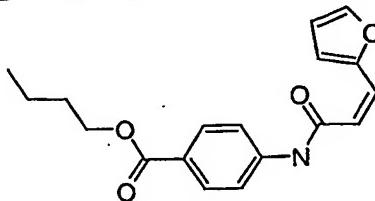
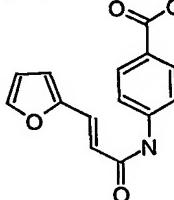
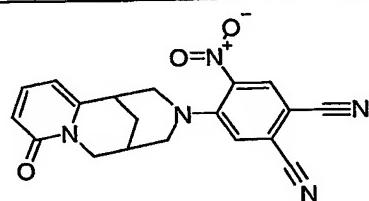
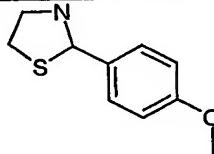
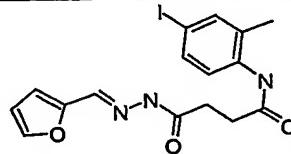
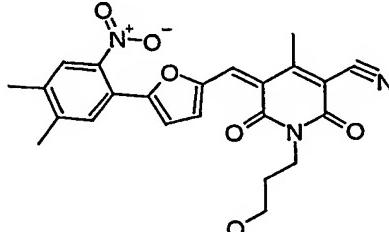
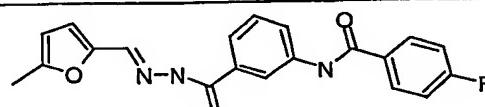
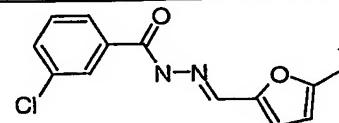
A3.003	
A3.004	
A3.005	
A3.006	
A3.007	
A3.008	

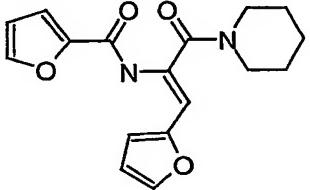
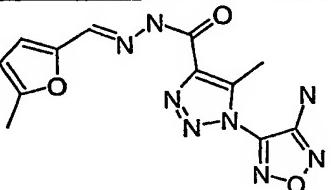
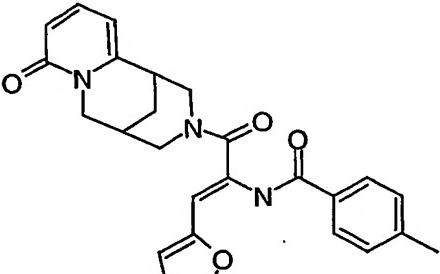
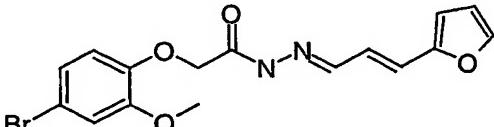
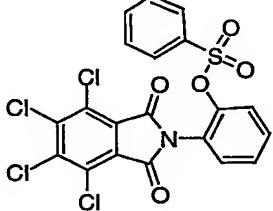
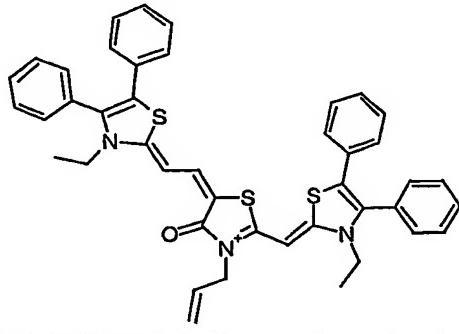
A3.009	
A3.010	
A3.011	
A3.012	
A3.013	

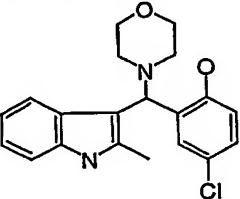
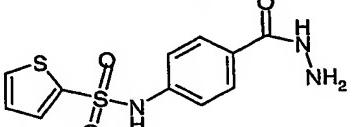
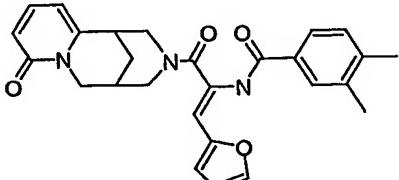
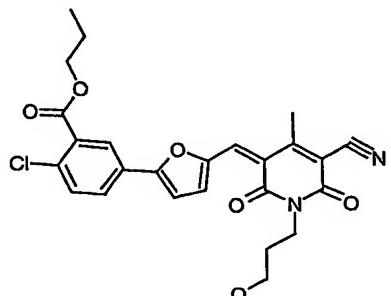
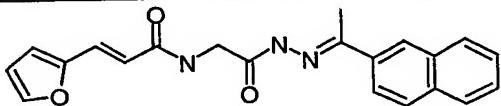
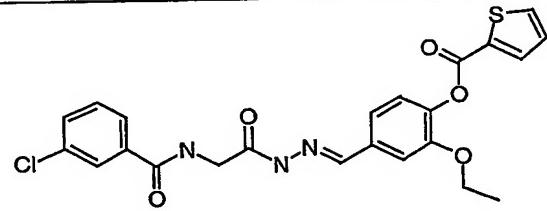
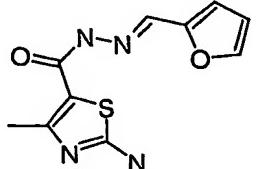
A3.014	
A3.015	
A3.016	
A3.017	
A3.018	
A3.019	

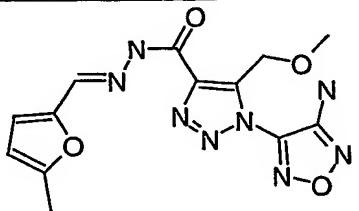
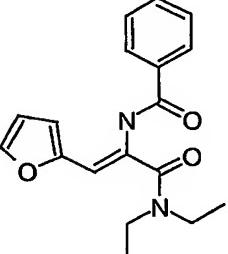
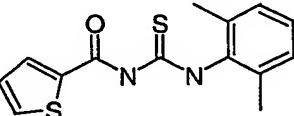
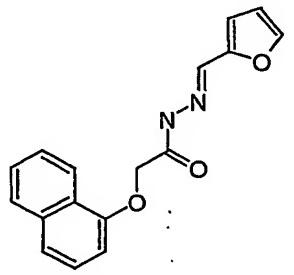
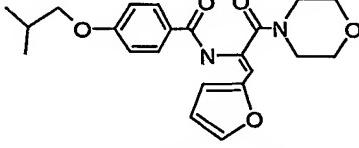
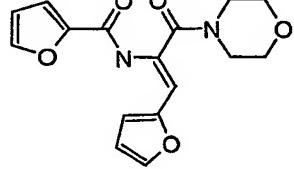
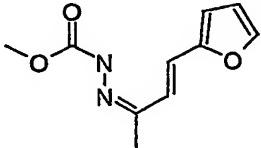
A3.020	
A3.021	
A3.022	
A3.023	
A3.024	
A3.025	

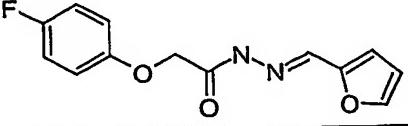
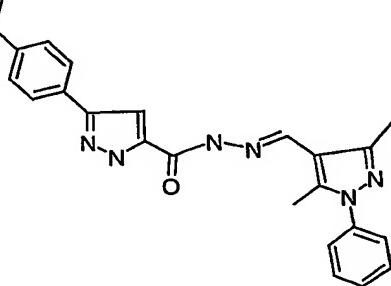
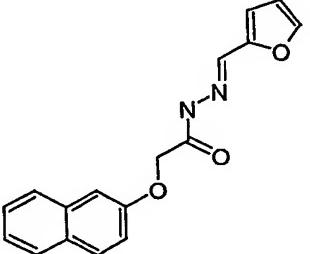
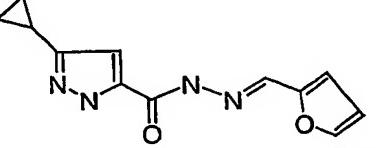
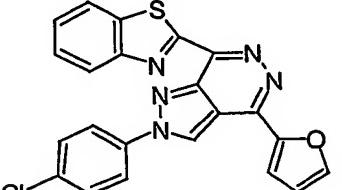
A3.026	
A3.027	
A3.028	
A3.029	
A3.030	
A3.031	

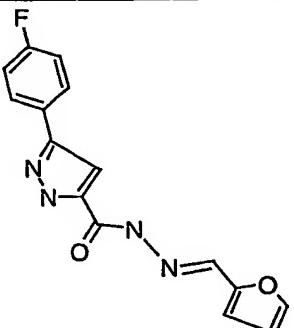
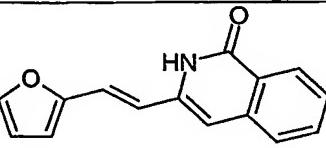
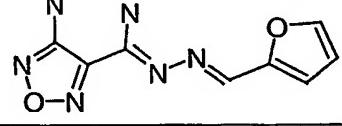
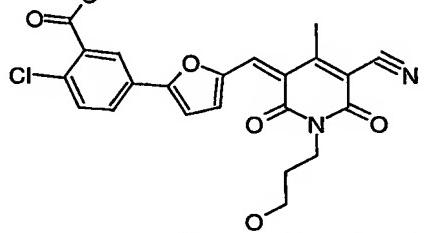
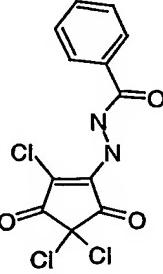
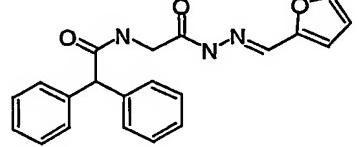
A3.032	
A3.033	
A3.034	
A3.035	
A3.036	
A3.037	
A3.038	
A3.039	

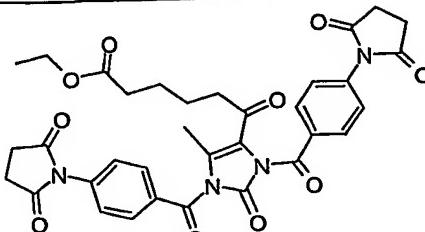
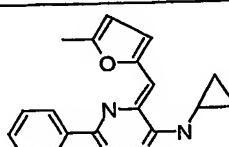
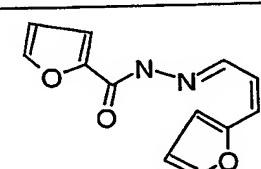
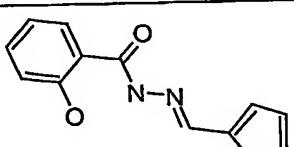
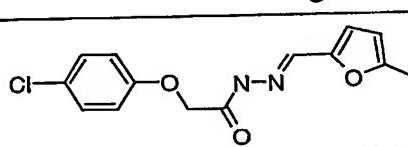
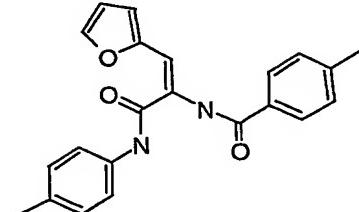
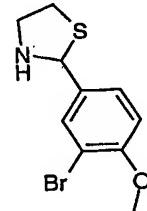
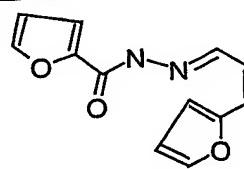
A3.040	
A3.041	
A3.042	
A3.043	
A3.044	
A3.045	

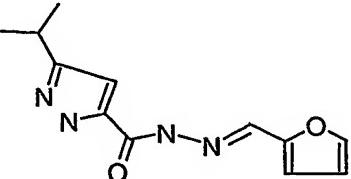
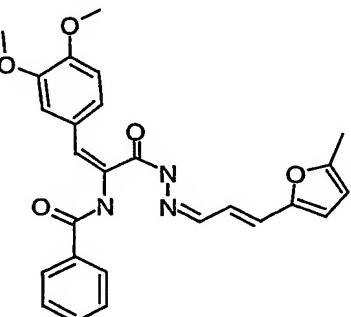
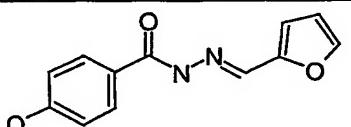
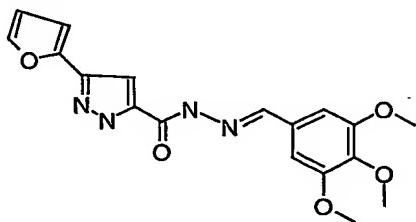
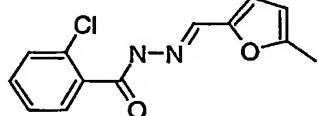
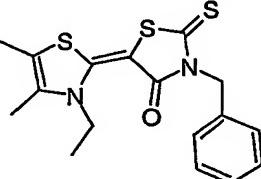
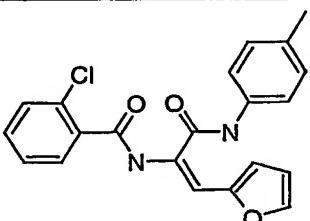
A3.046	
A3.047	
A3.048	
A3.049	
A3.050	
A3.051	
A3.052	

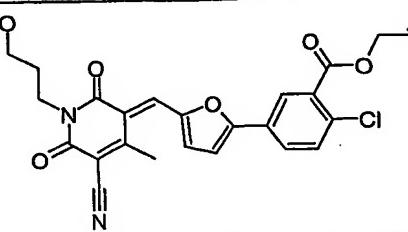
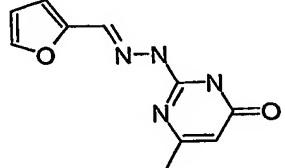
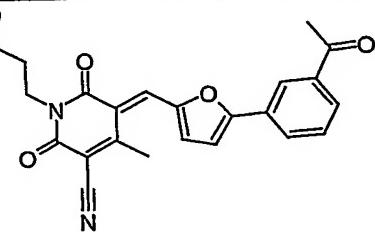
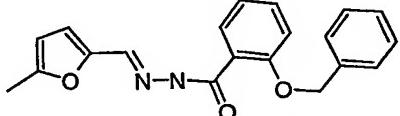
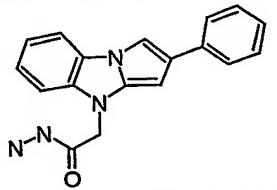
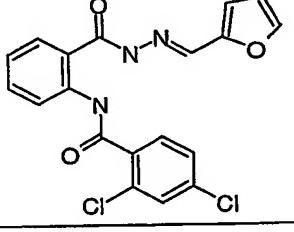
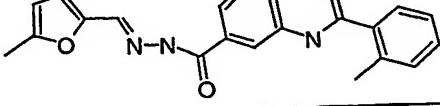
A3.053	
A3.054	
A3.055	
A3.056	
A3.057	
A3.058	
A3.059	

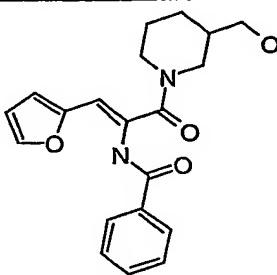
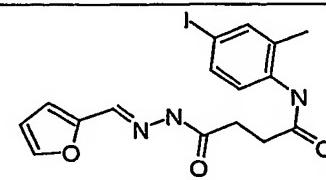
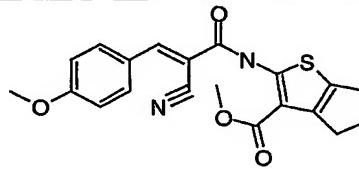
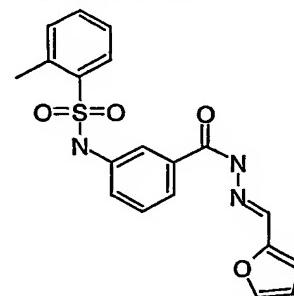
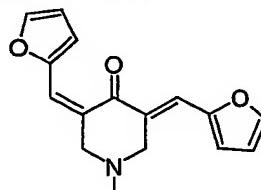
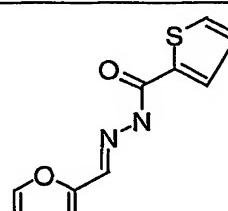
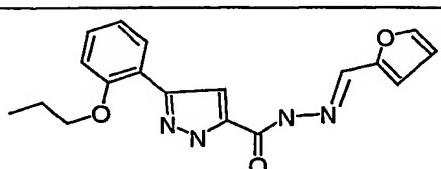
A3.060	
A3.061	
A3.062	
A3.063	
A3.064	
A3.065	

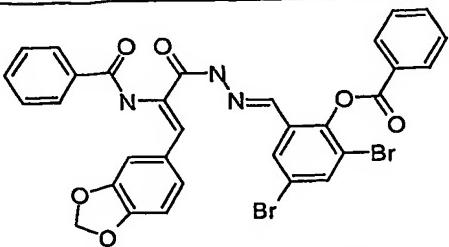
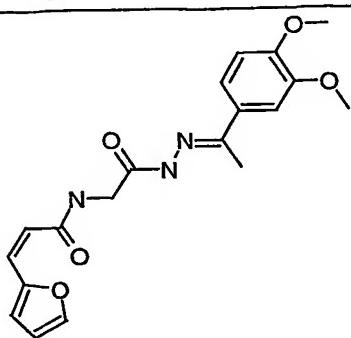
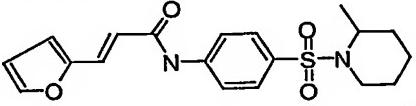
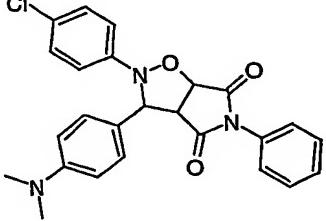
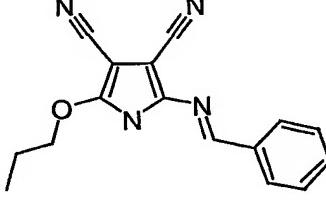
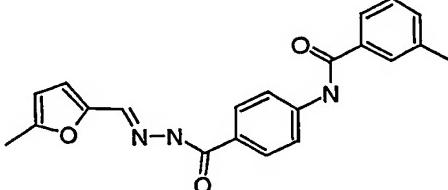
A3.066	
A3.067	
A3.068	
A3.069	
A3.070	
A3.071	

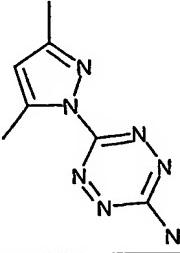
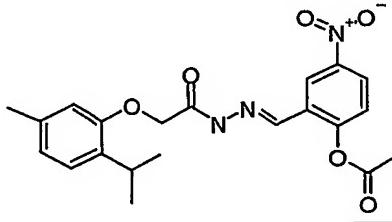
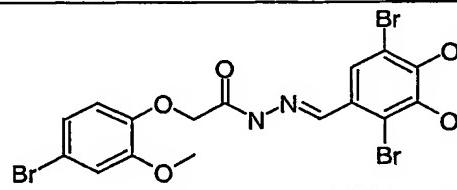
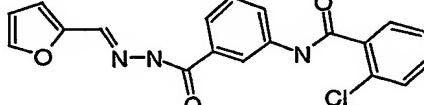
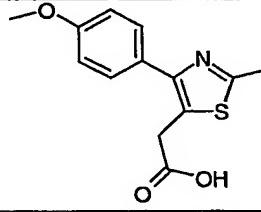
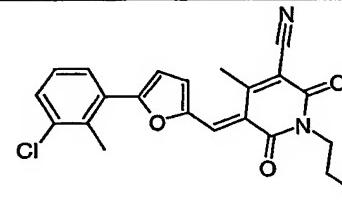
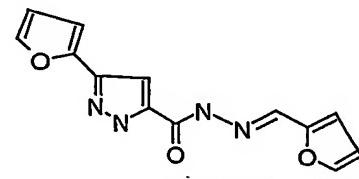
A3.072	
A3.073	
A3.074	
A3.075	
A3.076	
A3.077	
A3.078	
A3.079	

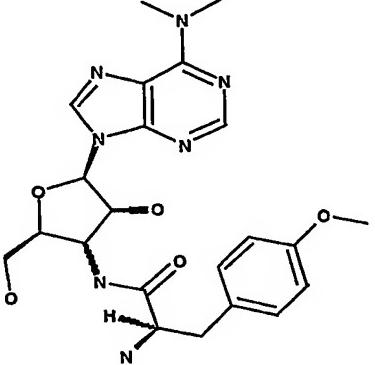
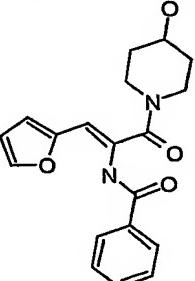
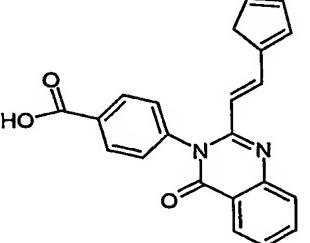
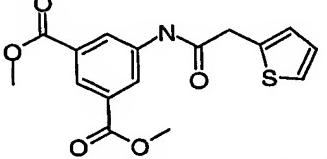
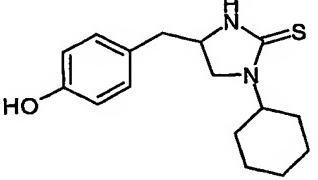
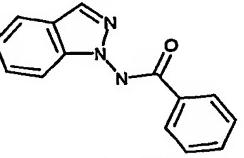
A3.080	
A3.081	
A3.082	
A3.083	
A3.084	
A3.085	
A3.086	

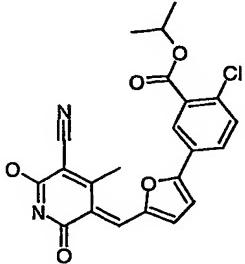
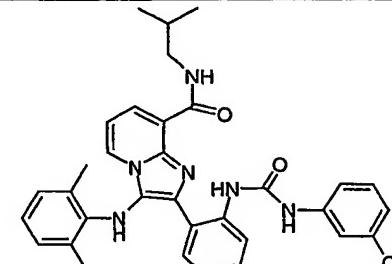
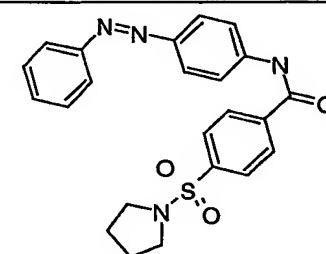
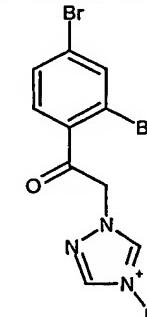
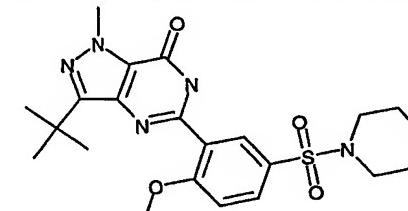
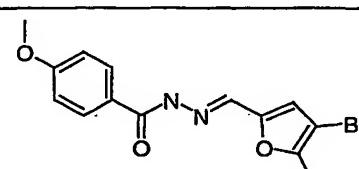
A3.087	
A3.088	
A3.089	
A3.090	
A3.091	
A3.092	
A3.093	

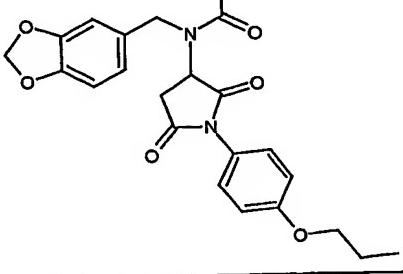
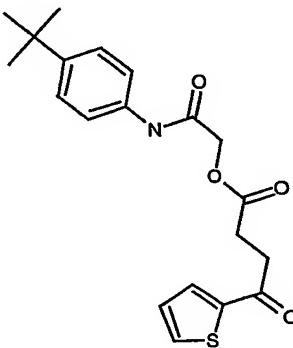
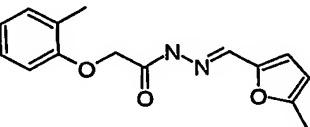
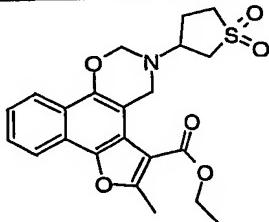
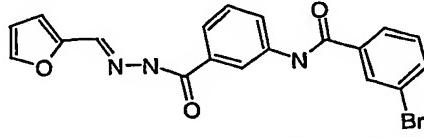
A3.094	
A3.095	
A3.096	
A3.097	
A3.098	
A3.099	
A3.100	

A3.101	
A3.102	
A3.103	
A3.104	
A3.105	
A3.106	

A3.107	
A3.108	
A3.109	
A3.110	
A3.111	
A3.112	
A3.113	

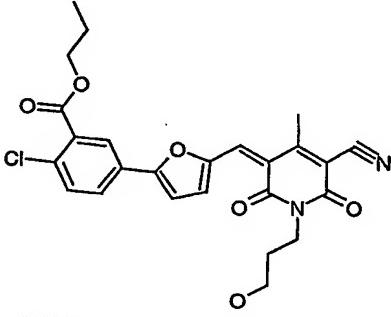
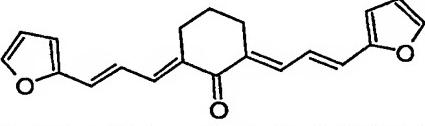
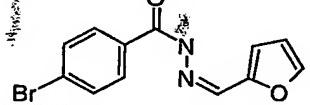
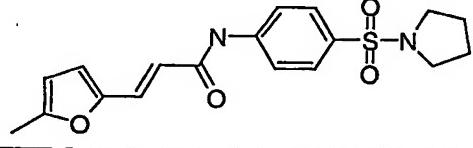
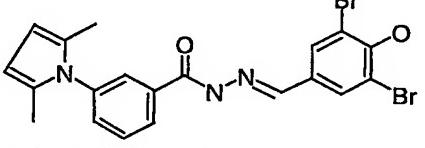
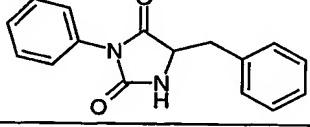
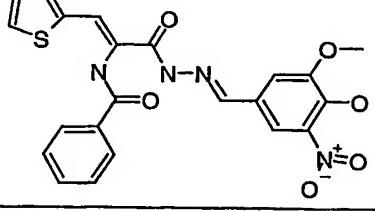
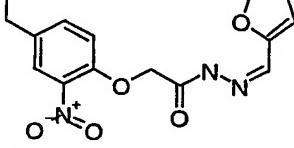
A3.114	
A3.115	
A3.116	
A3.117	
A3.118	
A3.119	

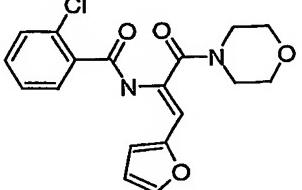
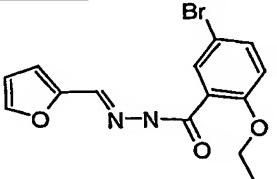
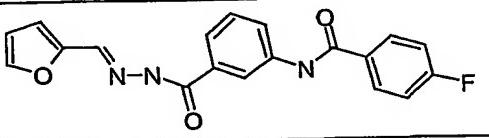
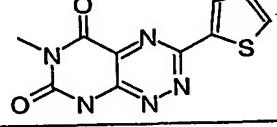
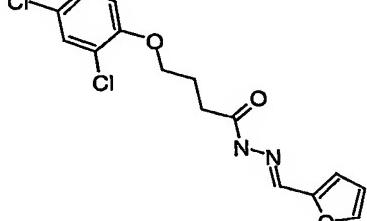
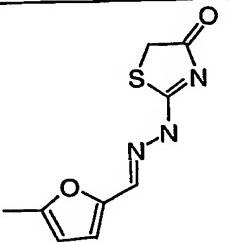
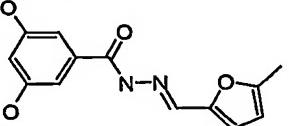
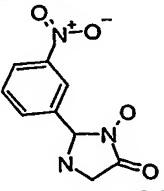
A3.120	
A3.121	
A3.122	
A3.123	
A3.124	
A3.125	

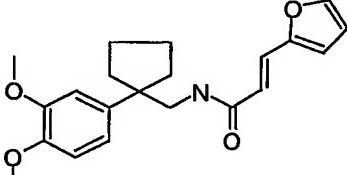
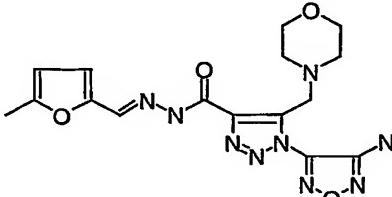
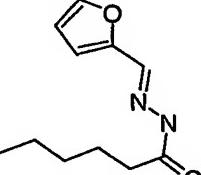
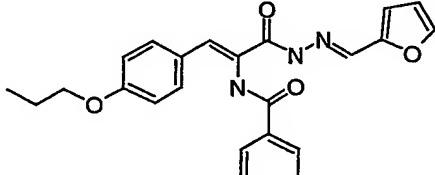
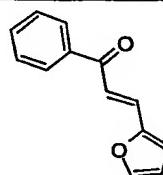
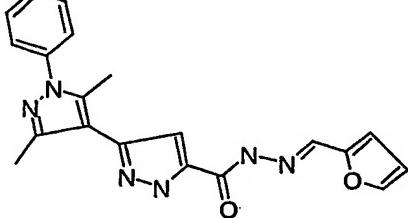
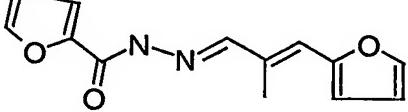
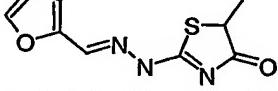
A3.126	
A3.127	
A3.128	
A3.129	
A3.130	
A3.131	

A3.132	
A3.133	
A3.134	
A3.135	
A3.136	
A3.137	

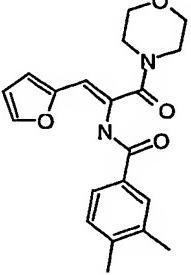
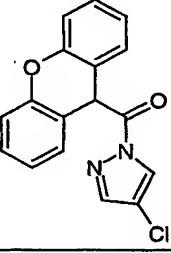
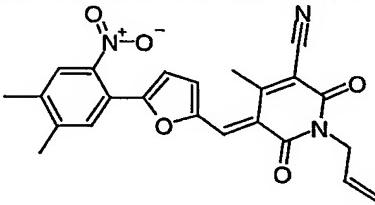
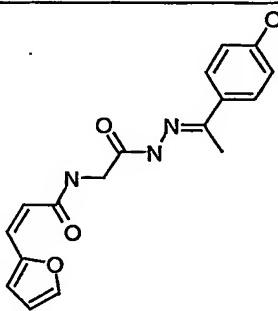
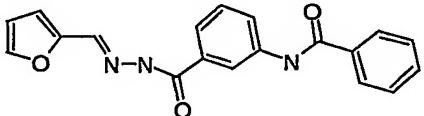
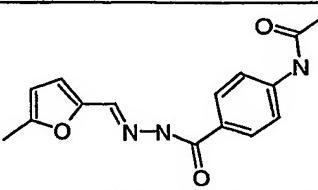
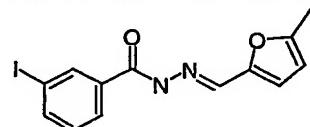
A3.138	
A3.139	
A3.140	
A3.141	
A3.142	
A3.143	
A3.144	
A3.145	

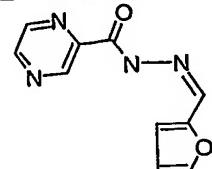
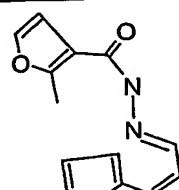
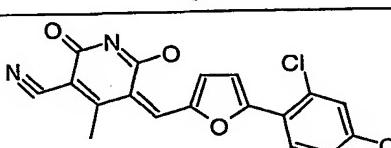
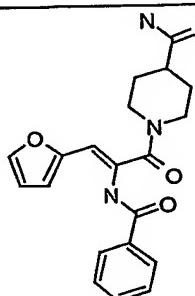
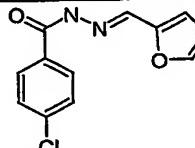
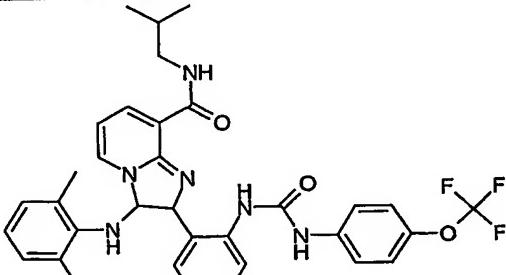
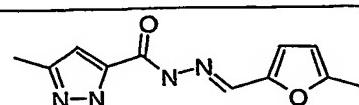
A3.146	
A3.147	
A3.148	
A3.149	
A3.150	
A3.151	
A3.152	
A3.153	

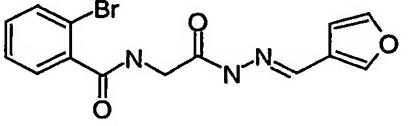
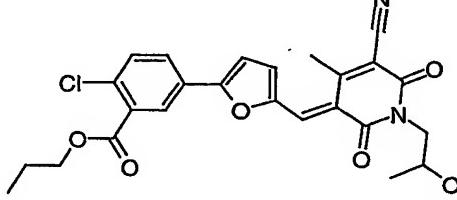
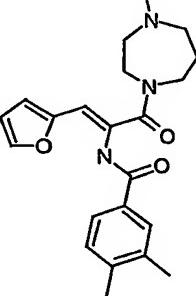
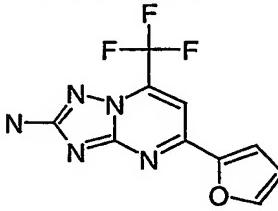
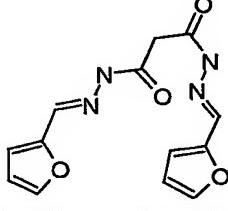
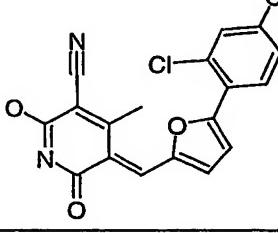
A3.154	
A3.155	
A3.156	
A3.157	
A3.158	
A3.159	
A3.160	
A3.161	

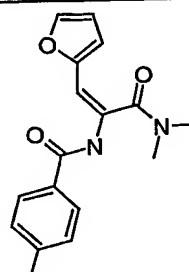
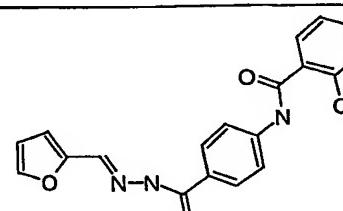
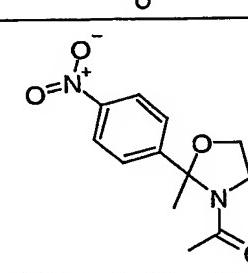
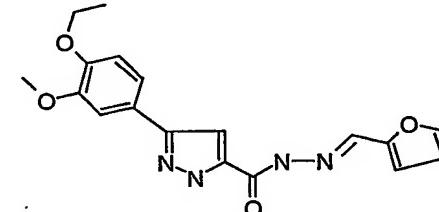
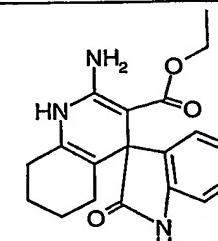
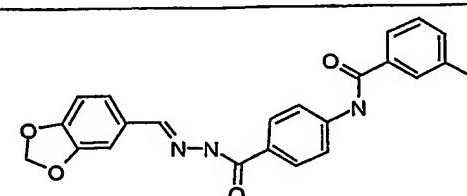
A3.162	
A3.163	
A3.164	
A3.165	
A3.166	
A3.167	
A3.168	
A3.169	

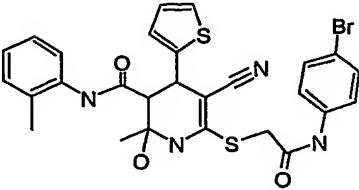
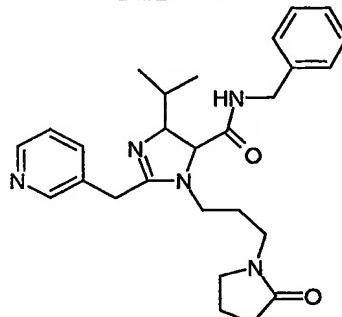
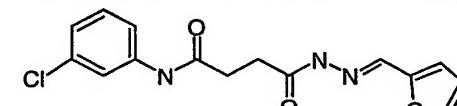
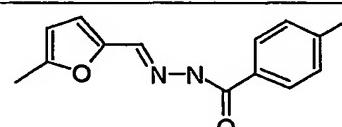
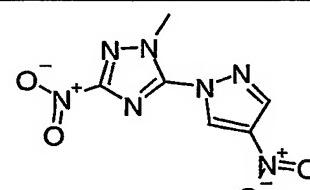
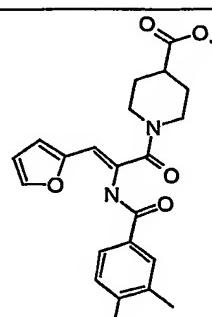
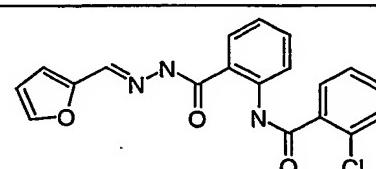
A3.170	
A3.171	
A3.172	
A3.173	
A3.174	
A3.175	
A3.176	
A3.177	

A3.178	
A3.179	
A3.180	
A3.181	
A3.182	
A3.183	
A3.184	

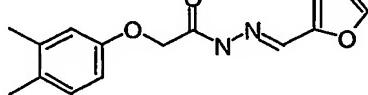
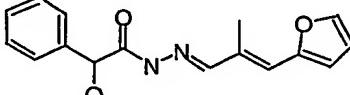
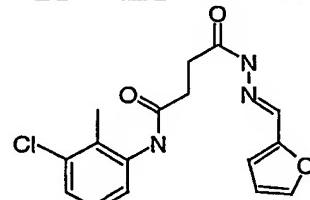
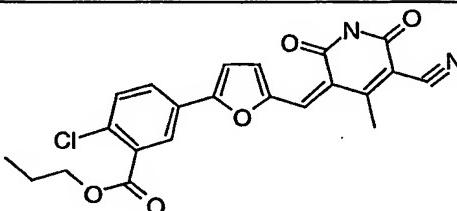
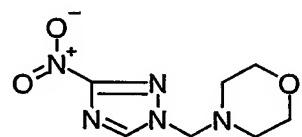
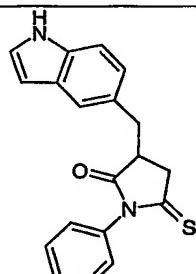
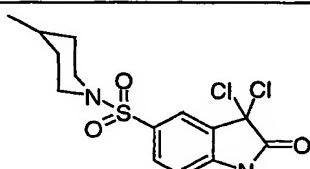
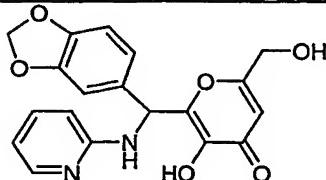
A3.185	
A3.186	
A3.187	
A3.188	
A3.189	
A3.190	
A3.191	

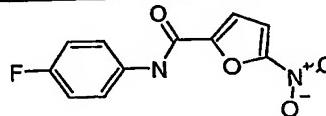
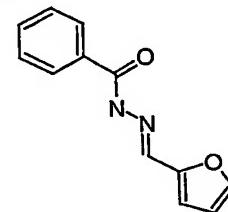
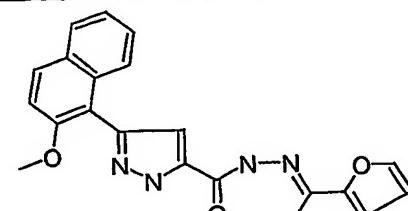
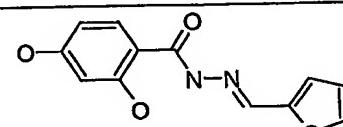
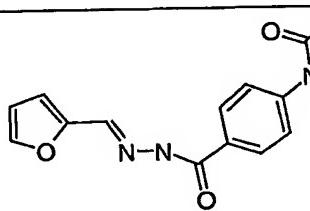
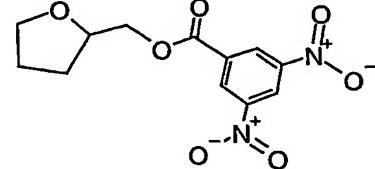
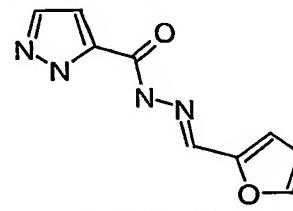
A3.192	
A3.193	
A3.194	
A3.195	
A3.196	
A3.197	

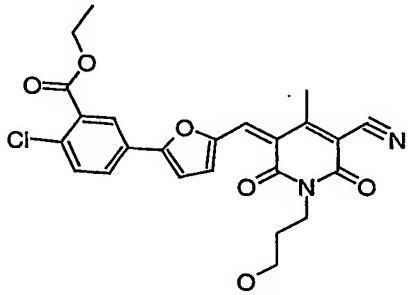
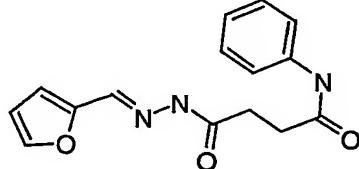
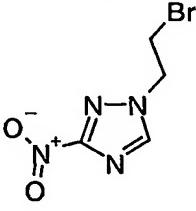
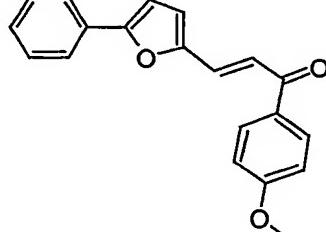
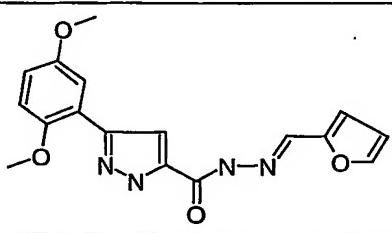
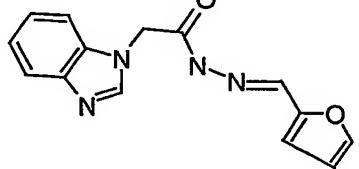
A3.198	
A3.199	
A3.200	
A3.201	
A3.202	
A3.203	

A3.204	
A3.205	
A3.206	
A3.207	
A3.208	
A3.209	
A3.210	

A3.211	
A3.212	
A3.213	
A3.214	
A3.215	
A3.216	
A3.216	
A3.217	

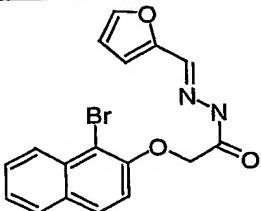
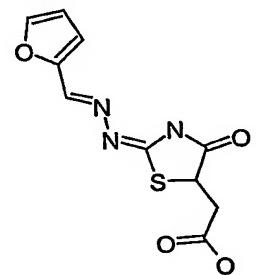
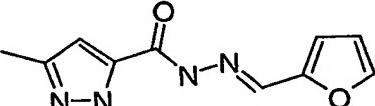
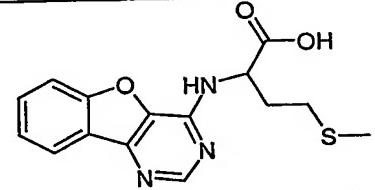
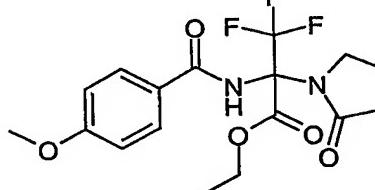
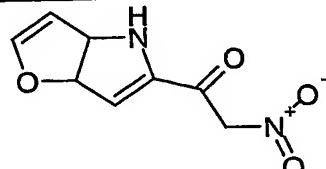
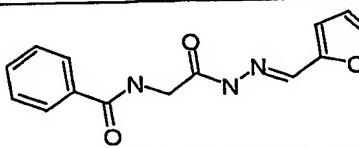
A3.218	
A3.219	
A3.220	
A3.221	
A3.222	
A3.223	
A3.224	
A3.225	

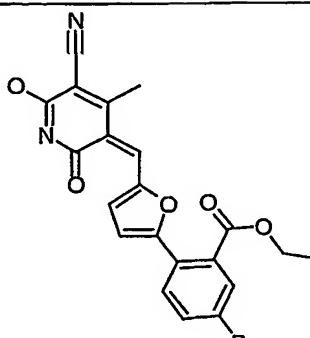
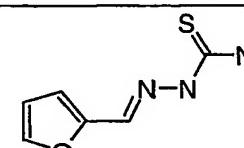
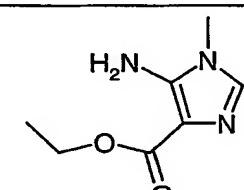
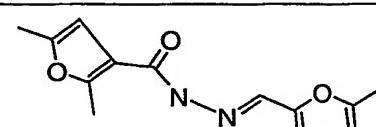
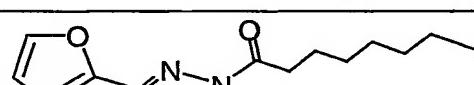
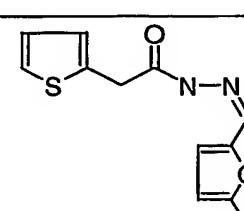
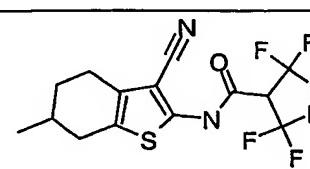
A3.226	
A3.227	
A3.228	
A3.229	
A3.230	
A3.231	
A3.232	

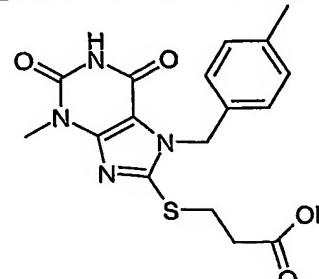
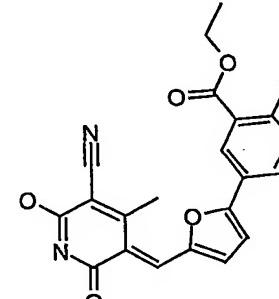
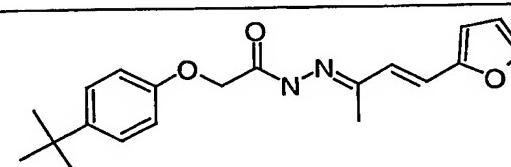
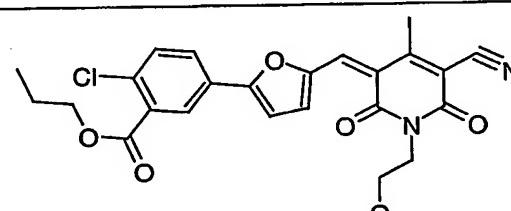
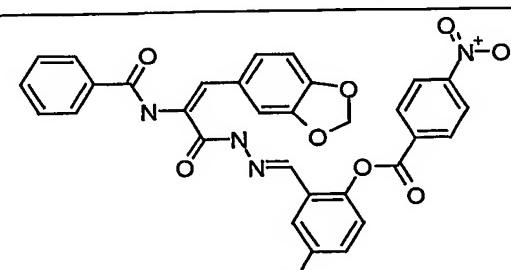
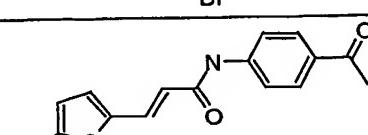
A3.233	
A3.234	
A3.235	
A3.236	
A3.237	
A3.238	

A3.239	
A3.240	
A3.241	
A3.242	
A3.243	
A3.244	
A3.245	

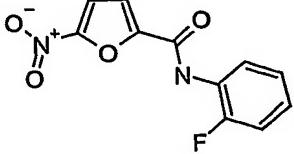
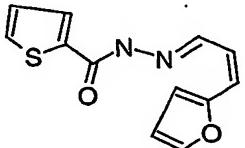
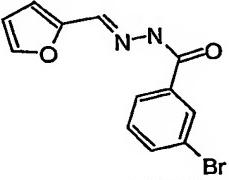
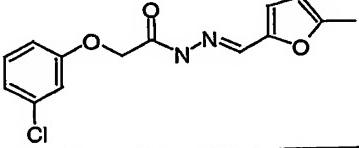
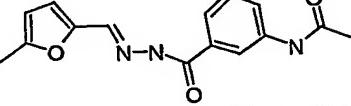
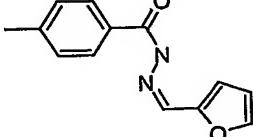
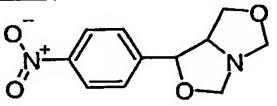
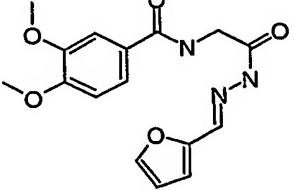
A3.246	
A3.247	
A3.248	
A3.249	
A3.250	
A3.251	
A3.252	

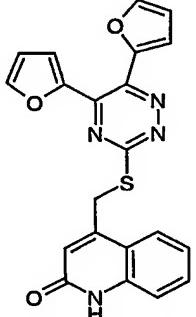
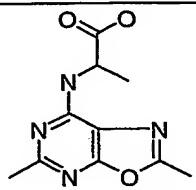
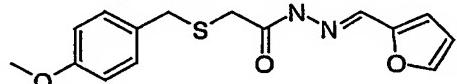
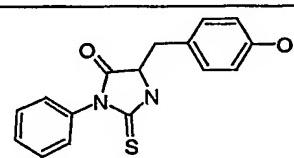
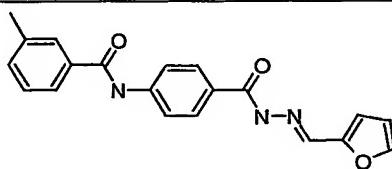
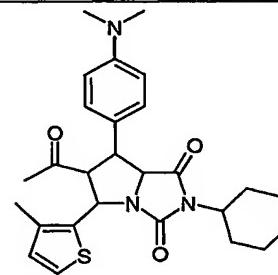
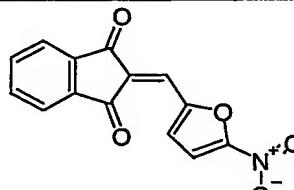
A3.253	
A3.254	
A3.255	
A3.256	
A3.257	
A3.258	
A3.259	

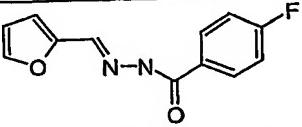
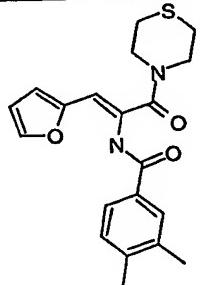
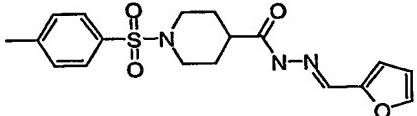
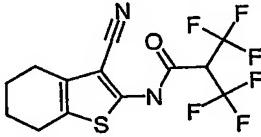
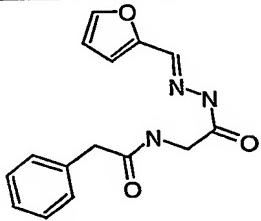
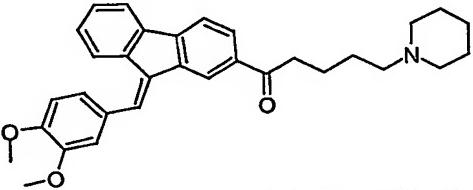
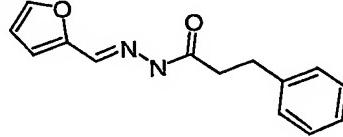
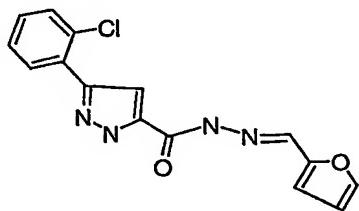
A3.260	
A3.261	
A3.262	
A3.263	
A3.264	
A3.265	
A3.266	

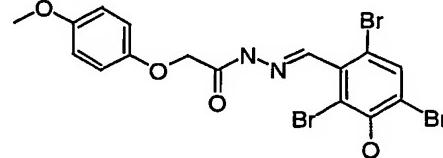
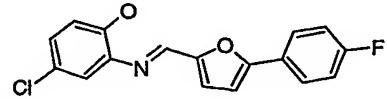
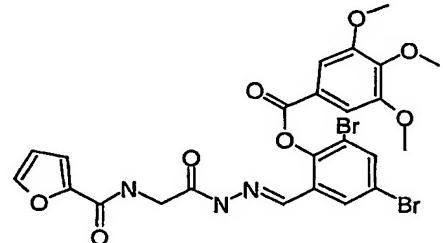
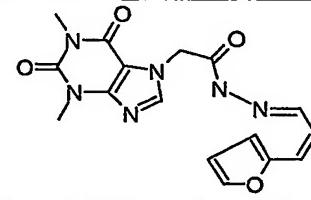
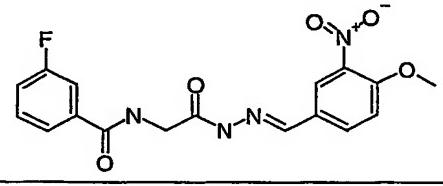
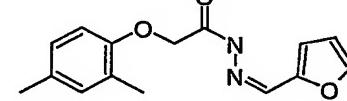
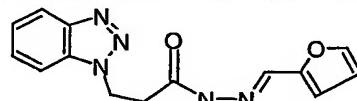
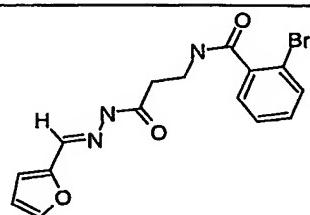
A3.267	
A3.268	
A3.269	
A3.270	
A3.271	
A3.272	

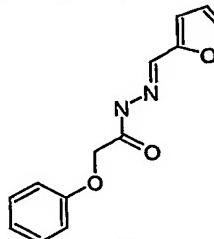
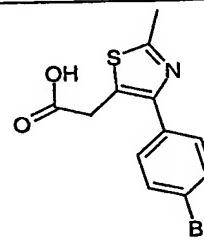
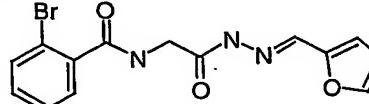
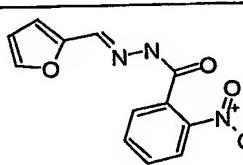
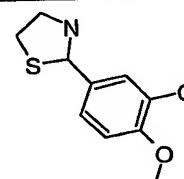
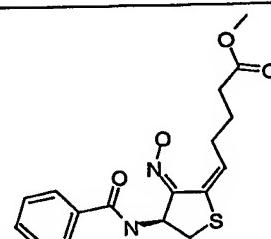
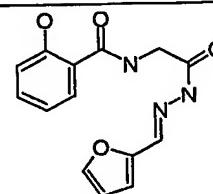
A3.273	
A3.274	
A3.275	
A3.276	
A3.277	
A3.278	
A3.279	
A3.280	

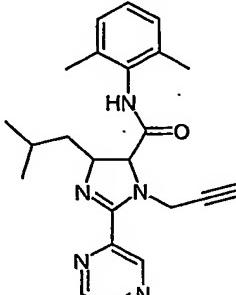
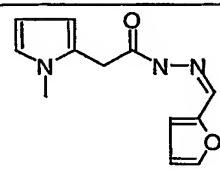
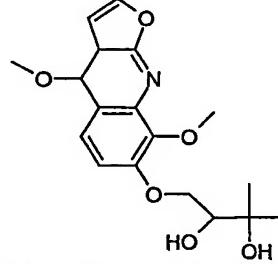
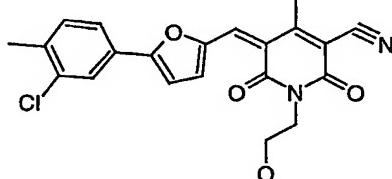
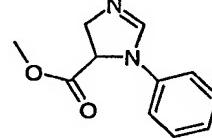
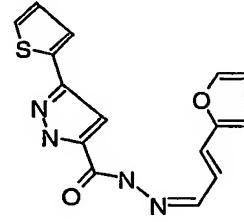
A3.281	
A3.282	
A3.283	
A3.284	
A3.285	
A3.286	
A3.287	
A3.288	

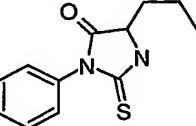
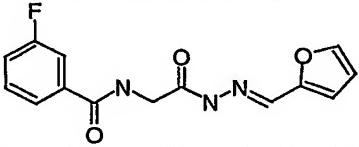
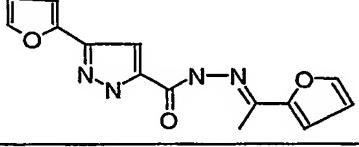
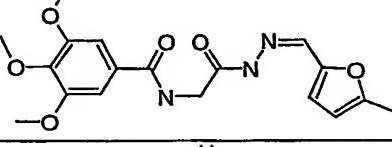
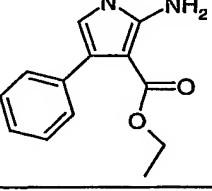
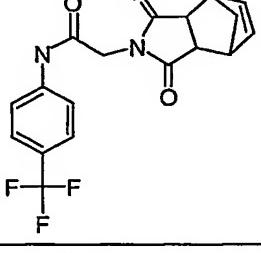
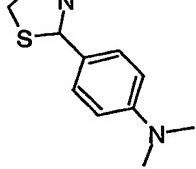
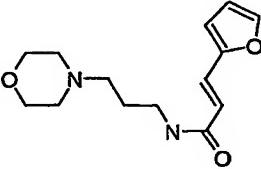
A3.289	
A3.290	
A3.291	
A3.292	
A3.293	
A3.294	
A3.295	

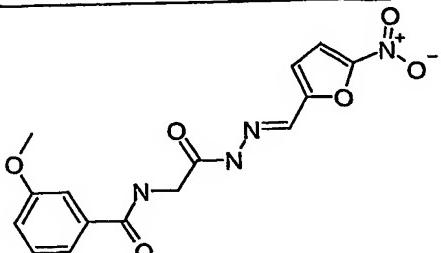
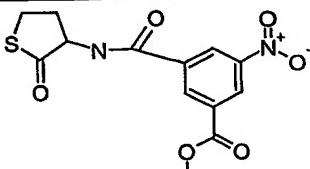
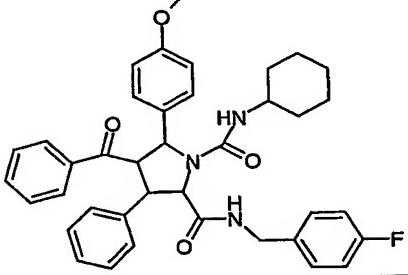
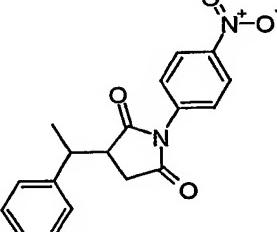
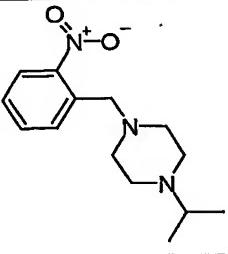
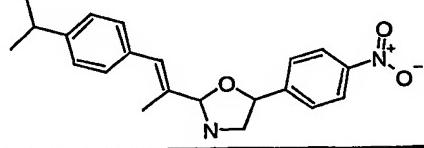
A3.296	
A3.297	
A3.298	
A3.299	
A3.300	
A3.301	
A3.302	
A3.303	

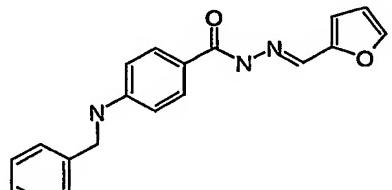
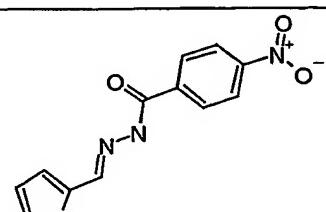
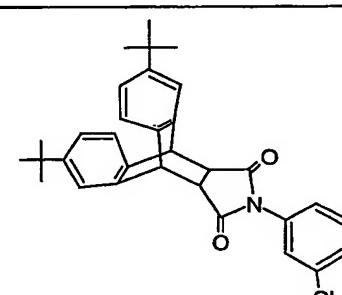
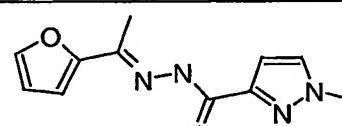
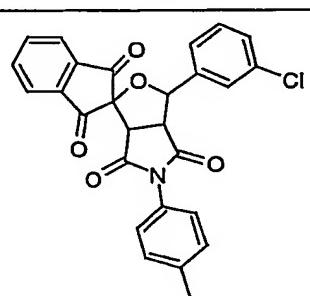
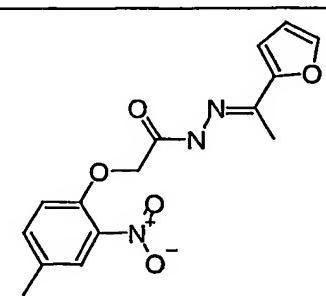
A3.304	
A3.305	
A3.306	
A3.307	
A3.308	
A3.309	
A3.310	
A3.311	

A3.312	
A3.313	
A3.314	
A3.315	
A3.316	
A3.317	
A3.318	

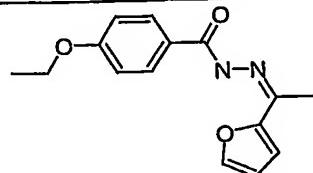
A3.319	
A3.320	
A3.321	
A3.222	
A3.323	
A3.324	

A3.332	
A3.333	
A3.334	
A3.335	
A3.336	
A3.337	
A3.338	
A3.339	

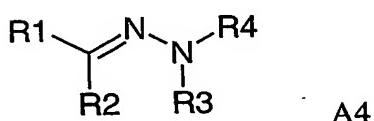
A3.340	
A3.341	
A3.342	
A3.343	
A3.344	
A3.345	

A3.346	
A3.347	
A3.348	
A3.349	
A3.350	
A3.351	

A3.352



7 Verbindungen der allgemeinen Formel A4

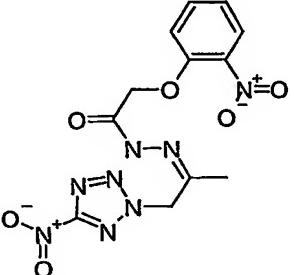
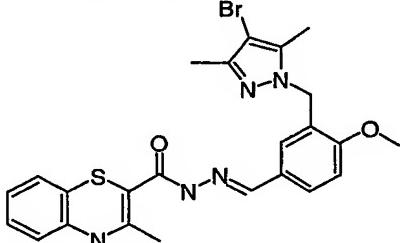
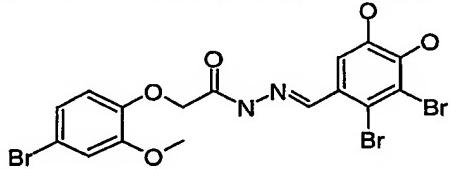
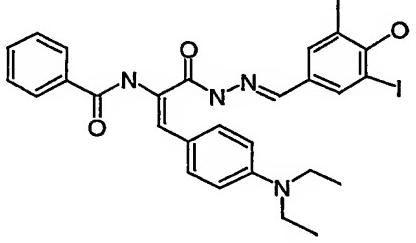
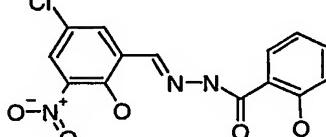


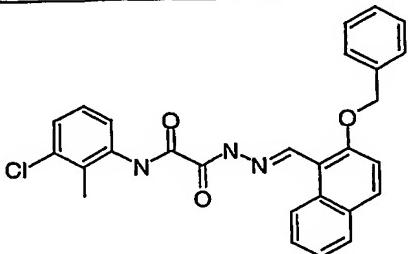
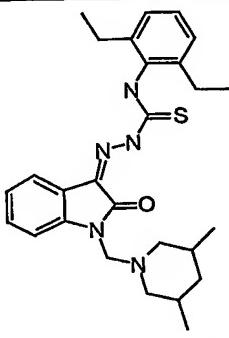
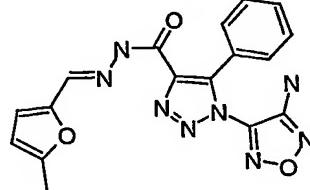
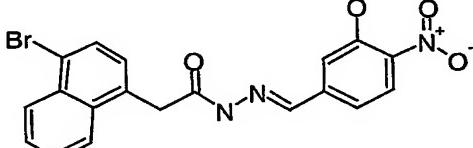
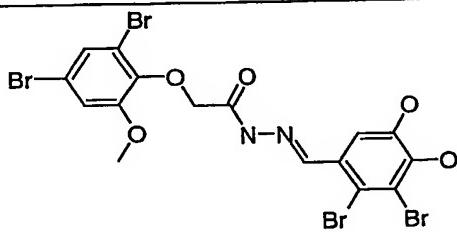
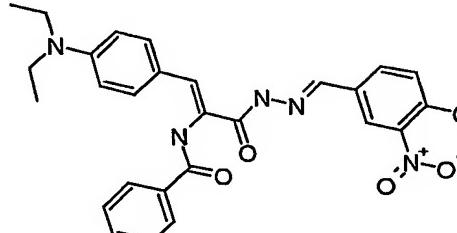
worin

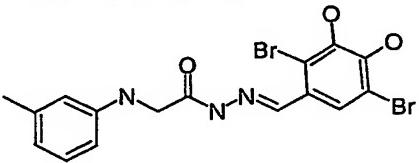
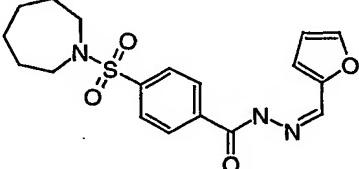
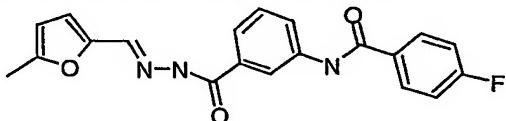
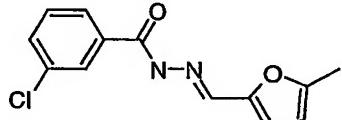
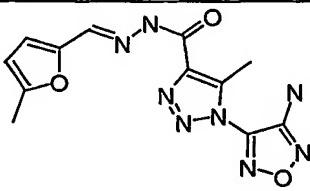
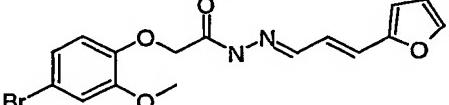
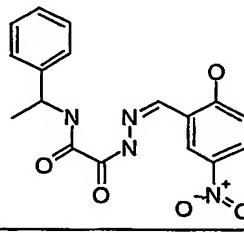
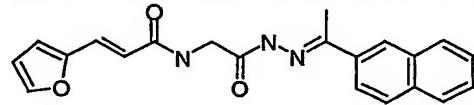
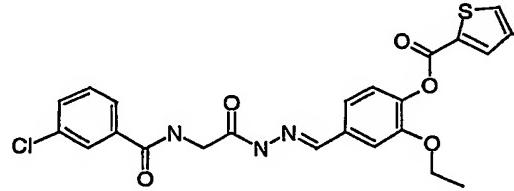
- R1, R2, R3 und R4 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂- Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
 - die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A4 verbunden sind
 - und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A4 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

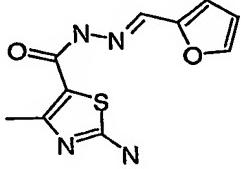
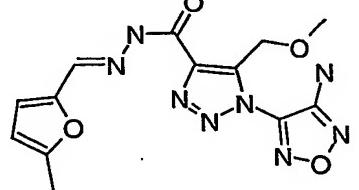
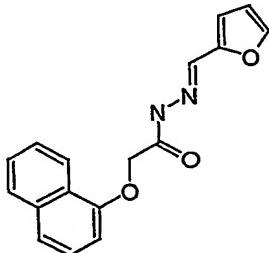
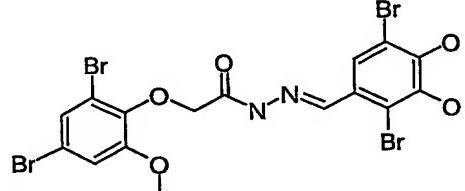
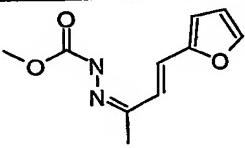
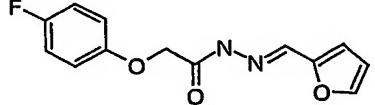
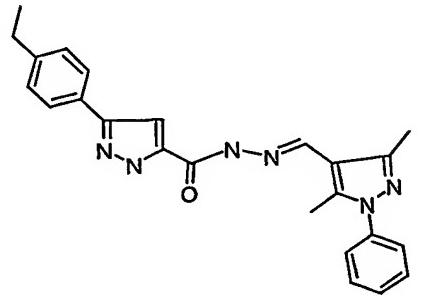
8. Verbindungen der allgemeinen Formel A4 nach Anspruch 7 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A4 nach Tabelle 4, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

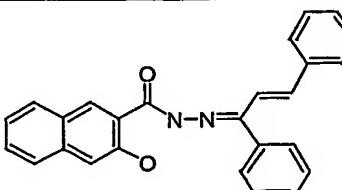
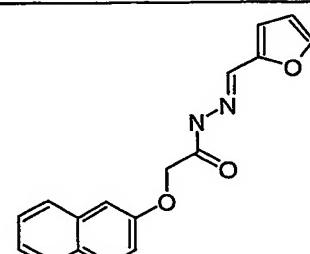
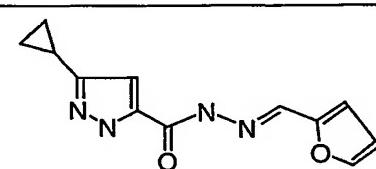
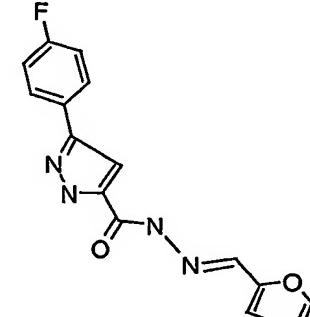
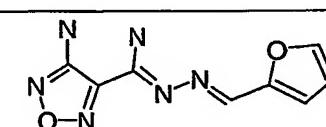
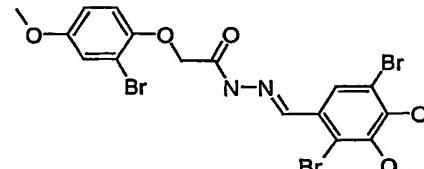
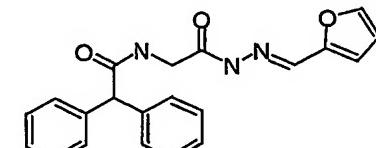
Tabelle 4:

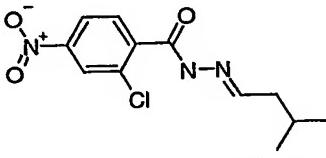
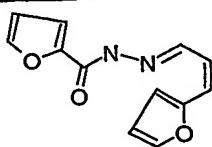
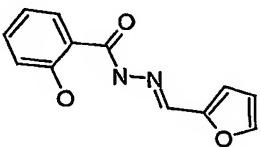
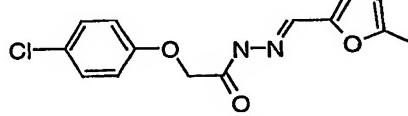
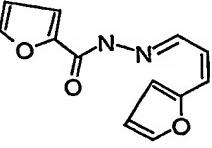
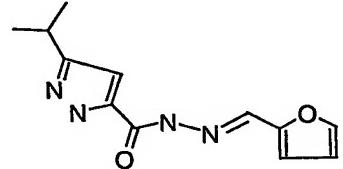
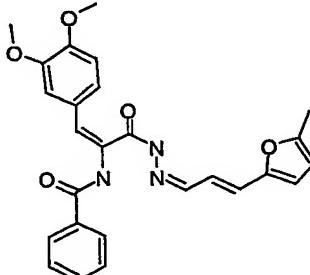
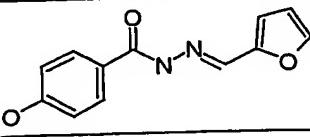
Verbindung Nr.	Struktur
A4.001	
A4.002	
A4.003	
A4.004	
A4.005	

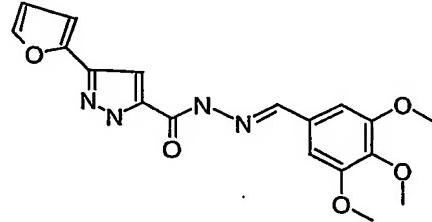
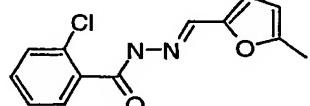
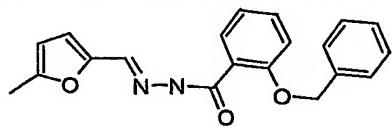
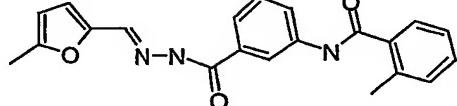
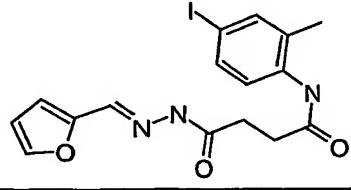
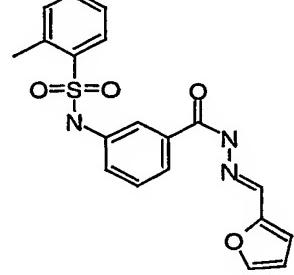
A4.006	
A4.007	
A4.008	
A4.009	
A4.010	
A4.011	

A4.012	
A4.013	
A4.014	
A4.015	
A4.016	
A4.017	
A4.018	
A4.019	
A4.020	

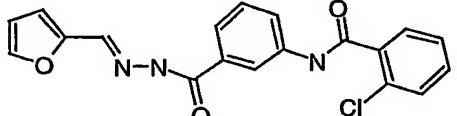
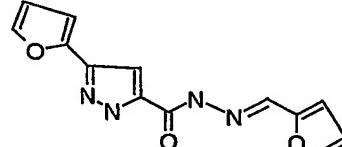
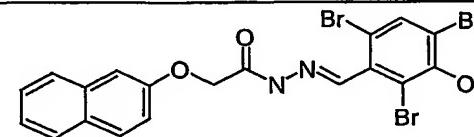
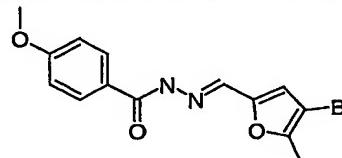
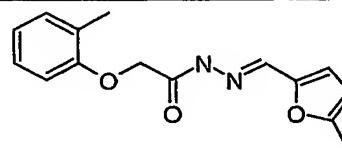
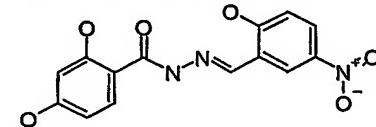
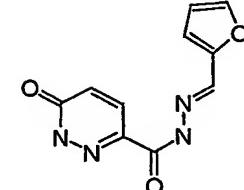
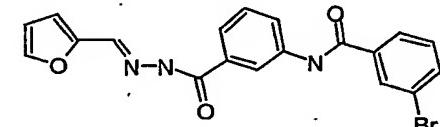
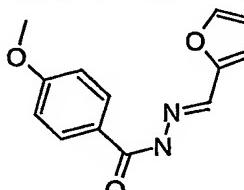
A4.021	
A4.022	
A4.023	
A4.024	
A4.025	
A4.026	
A4.027	

A4.028	
A4.029	
A4.030	
A4.031	
A4.032	
A4.033	
A4.034	

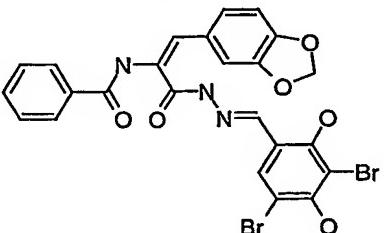
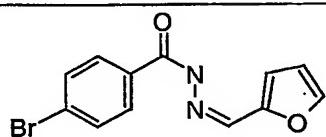
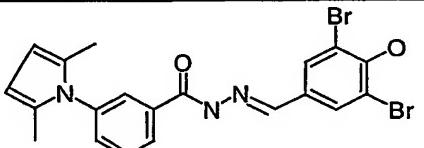
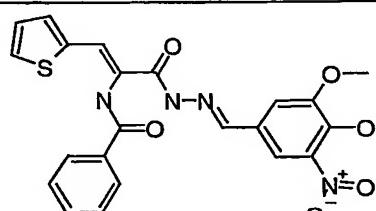
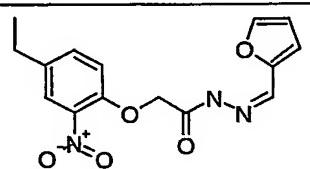
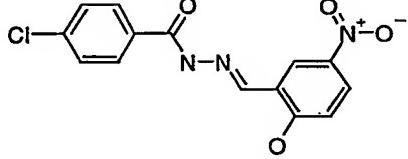
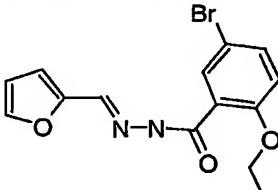
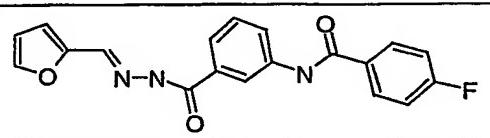
A4.035	
A4.036	
A4.037	
A4.038	
A4.039	
A4.040	
A4.041	
A4.042	

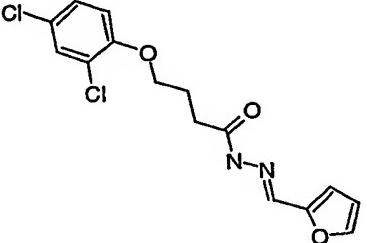
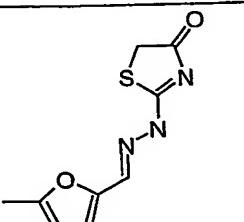
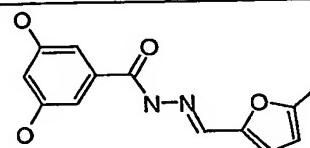
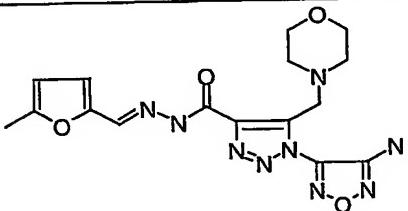
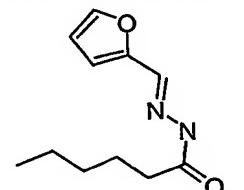
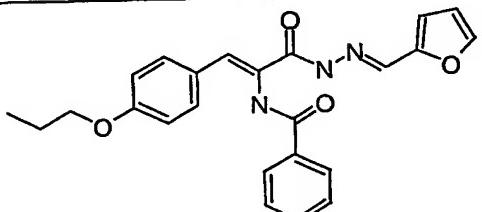
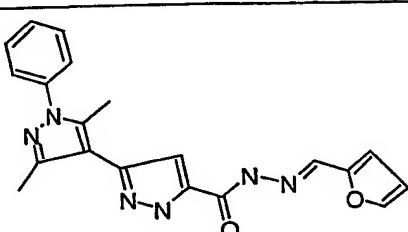
A4.043	
A4.044	
A4.045	
A4.046	
A4.047	
A4.048	
A4.049	

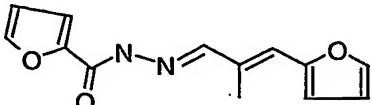
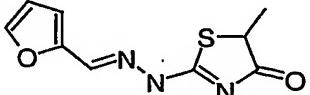
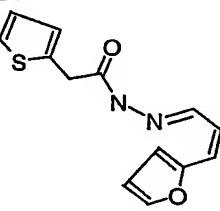
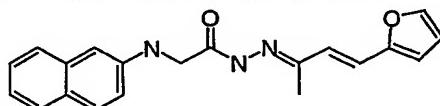
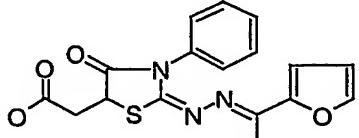
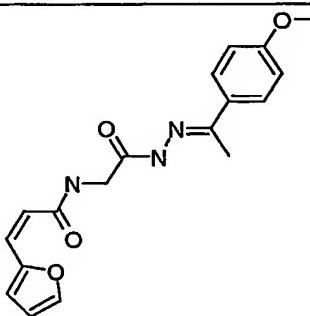
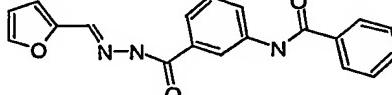
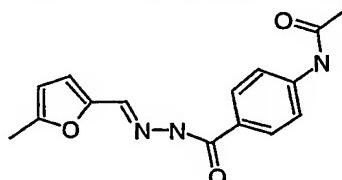
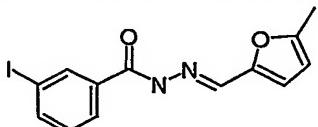
A4.050	
A4.051	
A4.052	
A4.053	
A4.054	
A4.055	
A4.056	

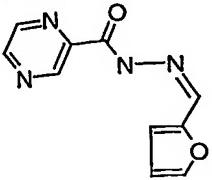
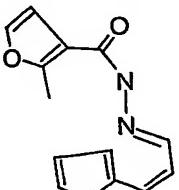
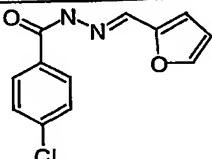
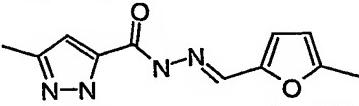
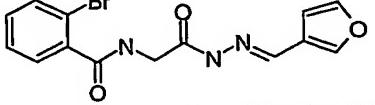
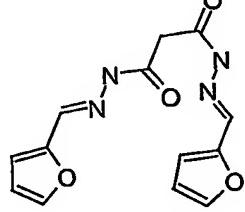
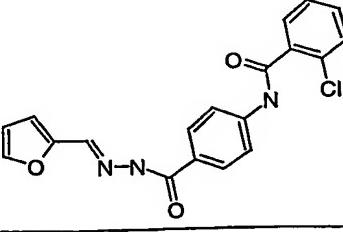
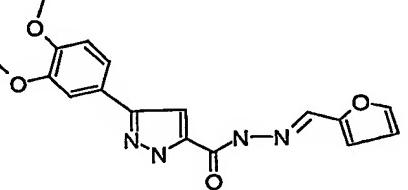
A4.057	
A4.058	
A4.059	
A4.060	
A4.061	
A4.062	
A4.063	
A4.064	
A4.065	

A4.066	
A4.067	
A4.068	
A4.069	
A4.070	
A4.071	
A4.072	

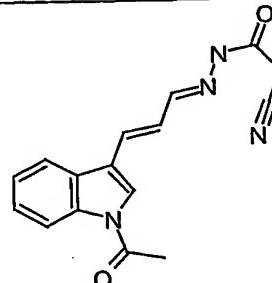
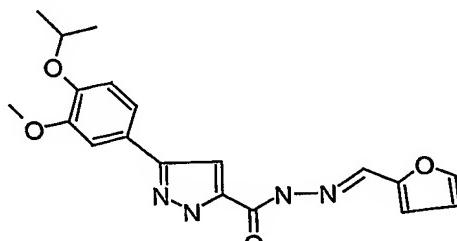
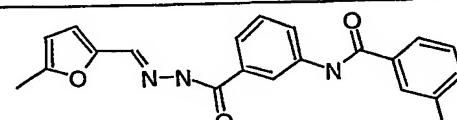
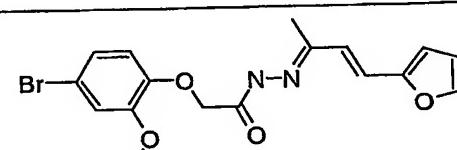
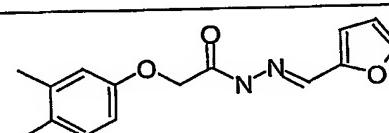
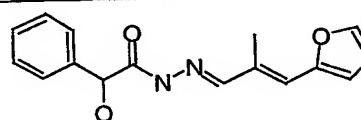
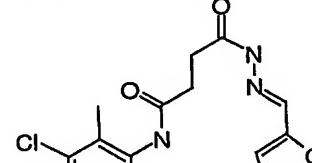
A4.073	
A4.074	
A4.075	
A4.076	
A4.077	
A4.078	
A4.079	
A4.080	

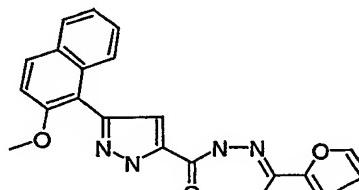
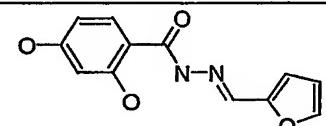
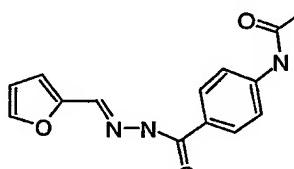
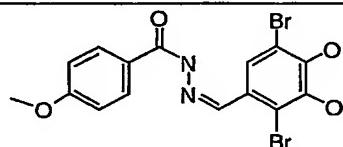
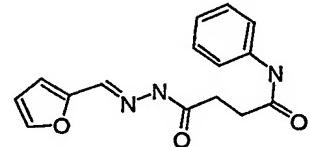
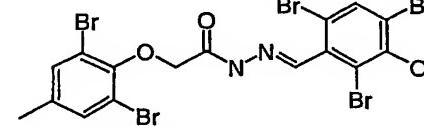
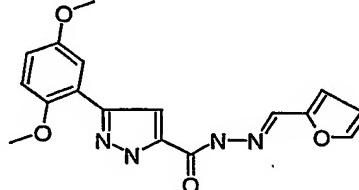
A4.081	
A4.082	
A4.083	
A4.084	
A4.085	
A4.086	
A4.087	

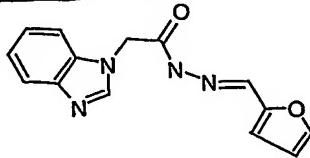
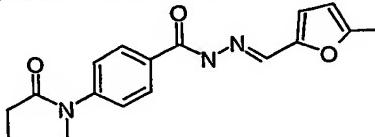
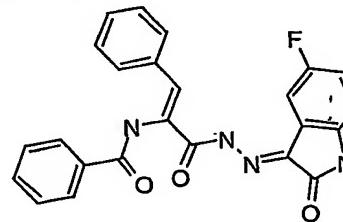
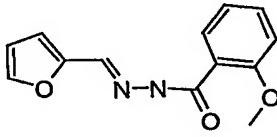
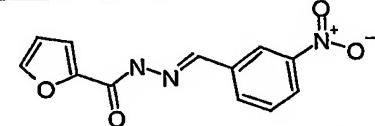
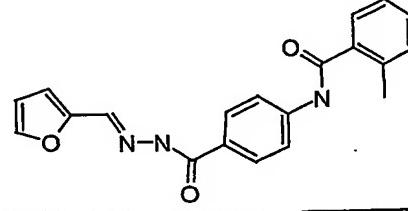
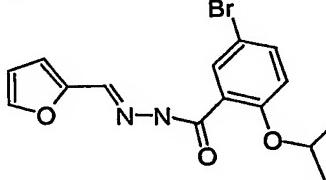
A4.088	
A4.099	
A4.090	
A4.091	
A4.092	
A4.093	
A4.094	
A4.095	
A4.096	

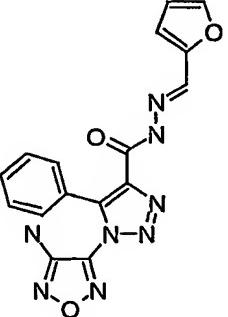
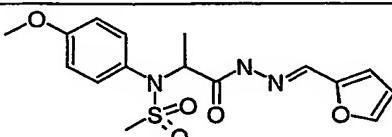
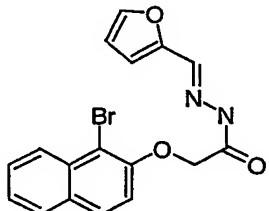
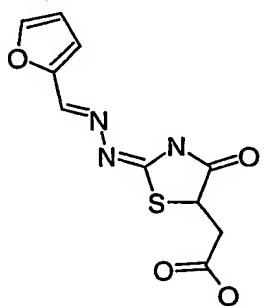
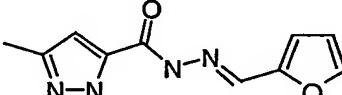
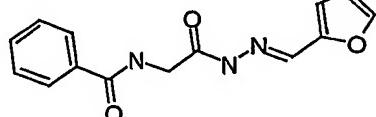
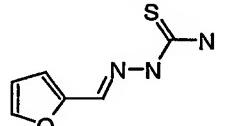
A4.097	
A4.098	
A4.099	
A4.100	
A4.101	
A4.102	
A4.103	
A4.104	

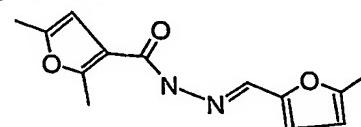
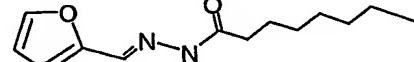
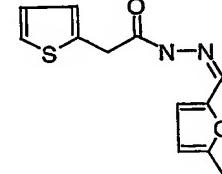
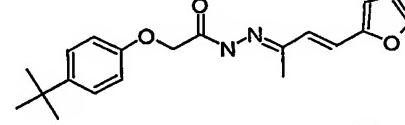
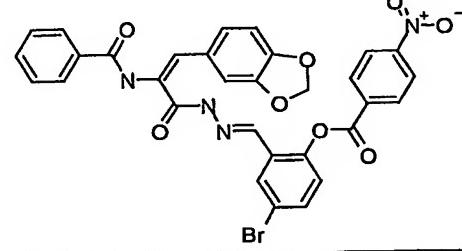
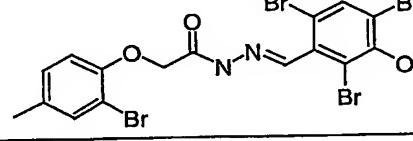
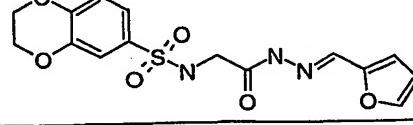
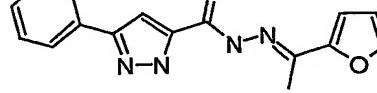
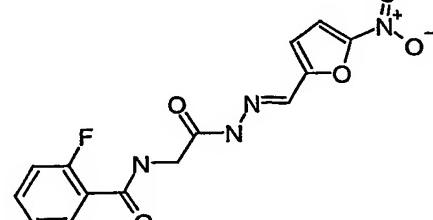
A4.105	
A4.106	
A4.107	
A4.108	
A4.109	
A4.110	
A4.111	
A4.112	

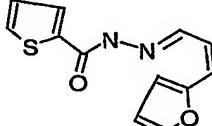
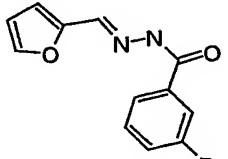
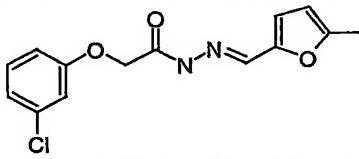
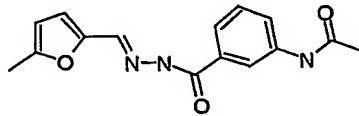
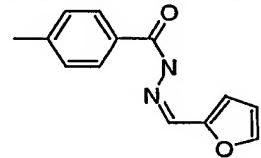
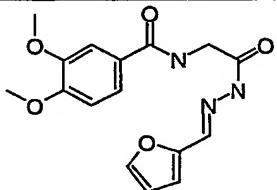
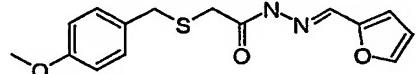
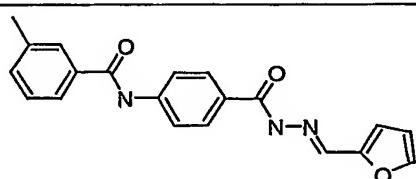
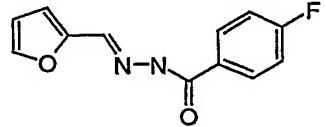
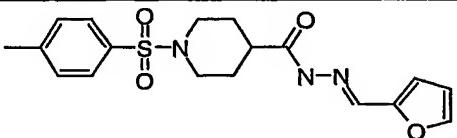
A4.113	
A4.114	
A4.115	
A4.116	
A4.117	
A4.118	
A4.119	

A4.120	
A4.121	
A4.122	
A4.123	
A4.124	
A4.125	
A4.126	
A4.127	

A4.128	
A4.129	
A4.130	
A4.131	
A4.132	
A4.133	
A4.134	

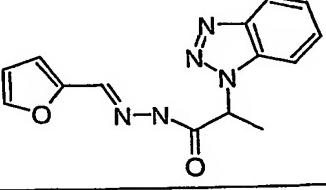
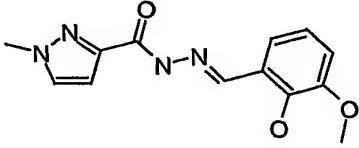
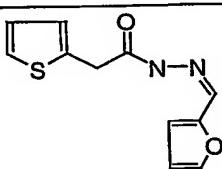
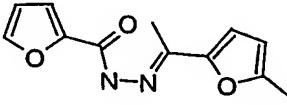
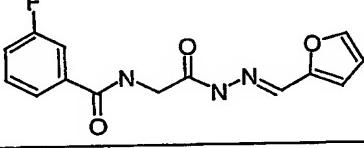
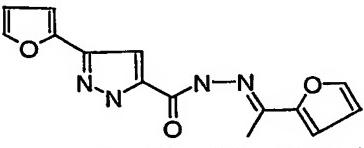
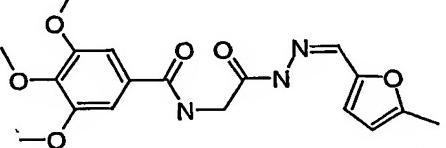
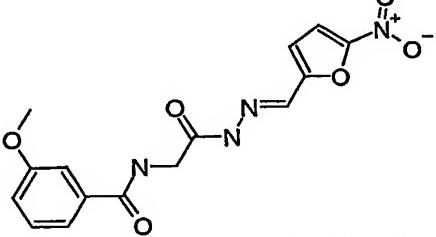
A4.135	
A4.136	
A4.137	
A4.138	
A4.139	
A4.140	
A4.141	

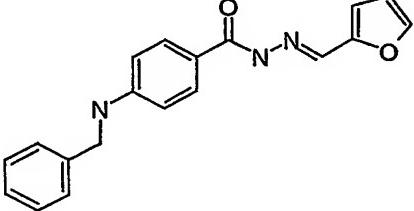
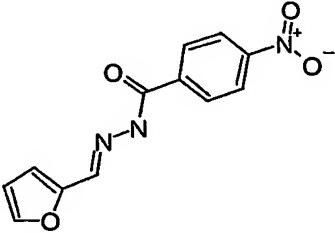
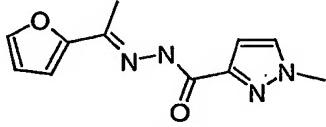
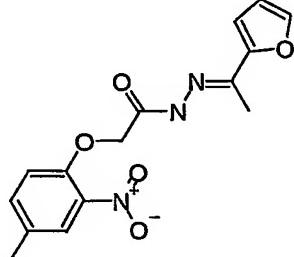
A4.142	
A4.143	
A4.144	
A4.145	
A4.146	
A4.147	
A4.148	
A4.149	
A4.150	

A4.151	
A4.152	
A4.153	
A4.154	
A4.155	
A4.156	
A4.157	
A4.158	
A4.159	
A4.160	

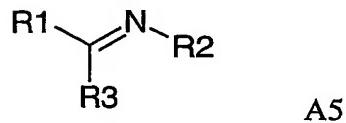
A4.161	
A4.162	
A4.163	
A4.164	
A4.165	
A4.166	
A4.167	

A4.168	
A4.169	
A4.170	
A4.171	
A4.172	
A4.173	
A4.174	
A4.175	

A4.176	
A4.177	
A4.178	
A4.179	
A4.180	
A4.181	
A4.182	
A4.183	

A4.184	
A4.185	
A4.186	
A4.187	

9. Verbindungen der allgemeinen Formel A5



worin

- R1, R2 und R3 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthal-

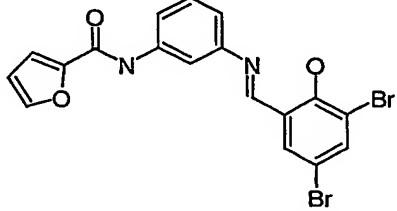
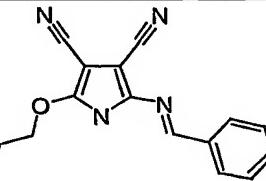
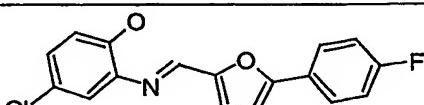
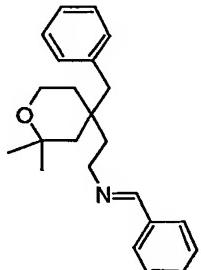
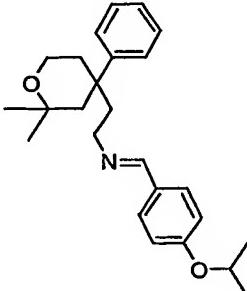
tendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A5 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A5 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

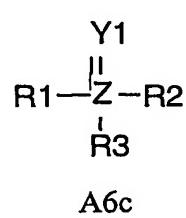
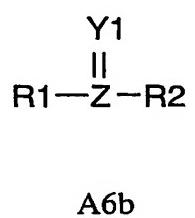
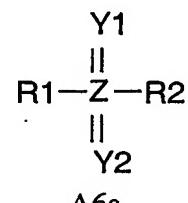
10. Verbindungen der allgemeinen Formel A5 nach Anspruch 9 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A5 nach Tabelle 5, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 5:

Verbindung Nr.	Struktur
A5.001	
A5.002	

A5.003	
A5.004	
A5.005	
A5.006	
A5.007	

11. Verbindungen der allgemeinen Formel A6 (= A6a, A6b oder A6c)



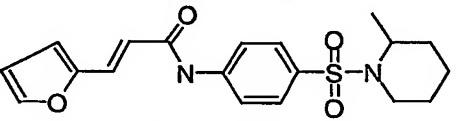
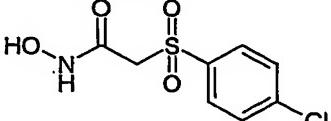
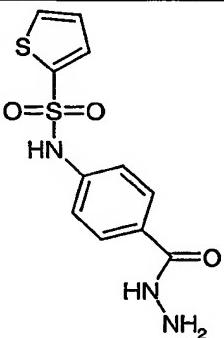
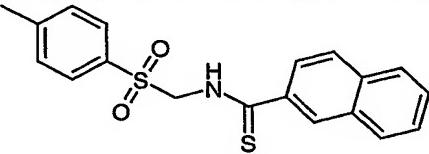
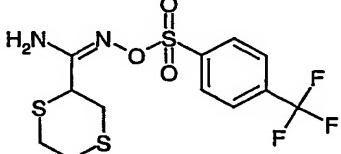
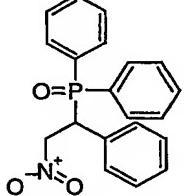
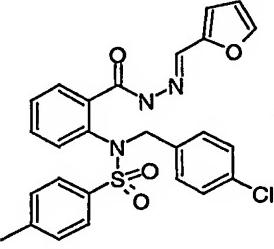
worin

- Y1 und Y2 für O, S, NH, NR4 oder NR5 stehen können;
- Z für S oder P stehen kann;
- R1 bis R5 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formeln A6a, A6b und A6c verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formeln A6a, A6b und A6c und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

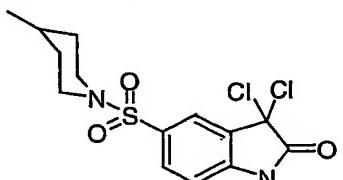
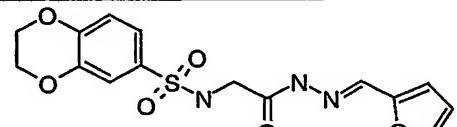
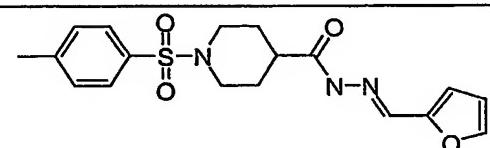
12. Verbindungen der allgemeinen Formeln A6 (= A6a, A6b oder A6c) nach Anspruch 11 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A6 nach Tabelle 6, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 6:

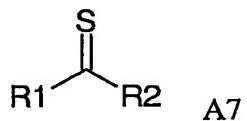
Verbindung Nr.	Struktur
A6.001	

A6.002	
A6.003	
A6.004	
A6.005	
A6.006	
A6.007	
A6.008	

A6.009	
A6.010	
A6.011	
A6.012	
A6.013	
A6.014	

A6.015	
A6.016	
A6.017	

13. Verbindungen der allgemeinen Formel A7



worin

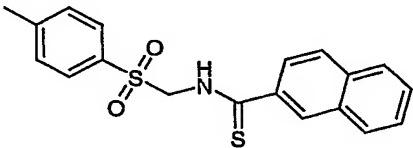
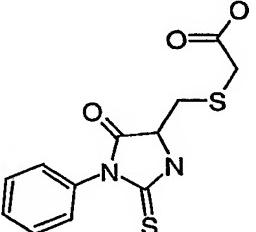
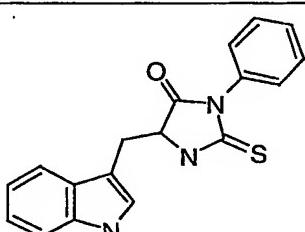
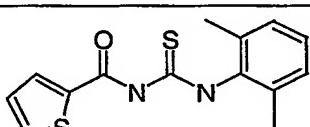
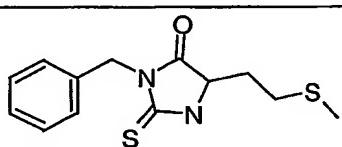
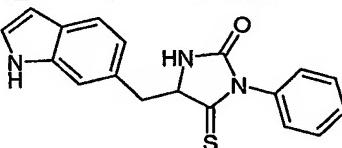
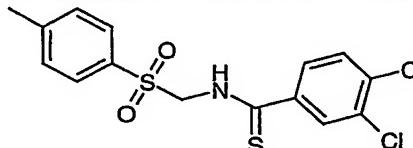
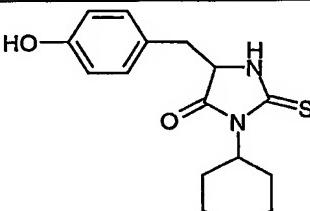
- R1 und R2 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino;
- und die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A7 verbunden sind

- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A7 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

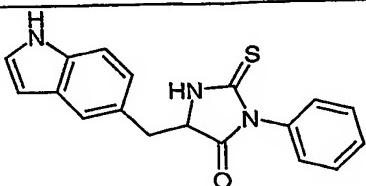
14. Verbindungen der allgemeinen Formel A7 nach Anspruch 13 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A7 nach Tabelle 7, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 7:

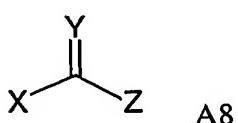
Verbindung Nr.	Struktur
A7.001	
A7.002	
A7.003	

A7.004	
A7.005	
A7.006	
A7.007	
A7.008	
A7.009	
A7.010	
A7.011	

A7.012



15. Verbindungen der allgemeinen Formel A8



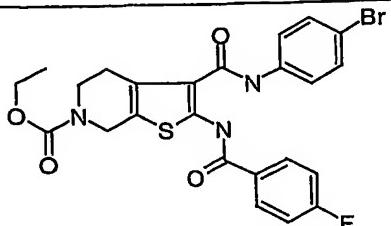
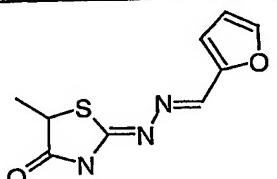
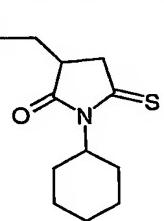
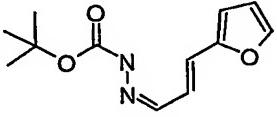
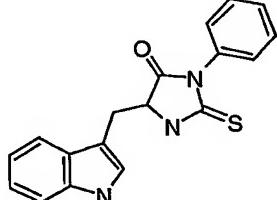
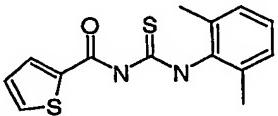
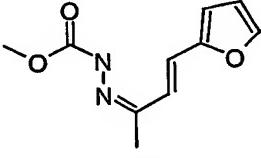
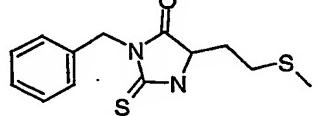
worin

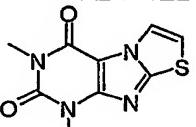
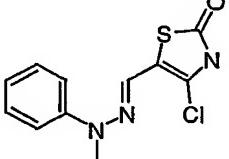
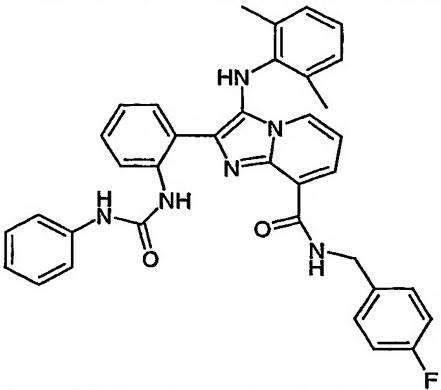
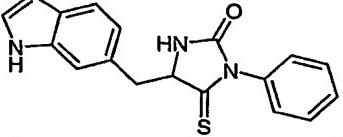
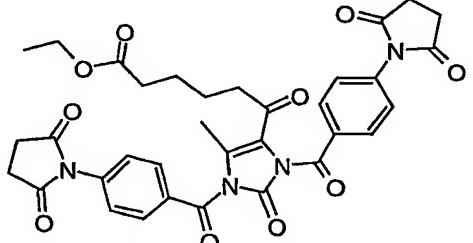
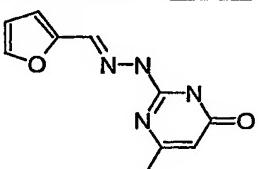
- X und Z gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl und Amino (NH₂, NHR1, NR1R2);
- Y für O, S oder NR₃ steht;
- R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A8 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A8 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

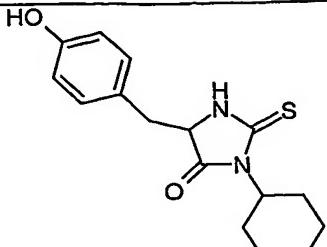
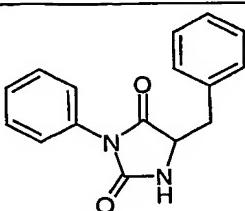
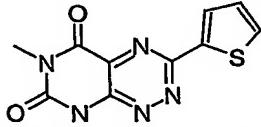
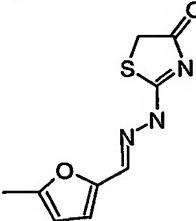
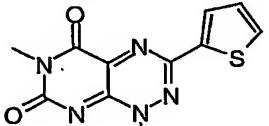
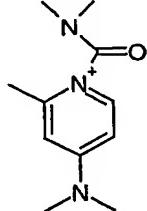
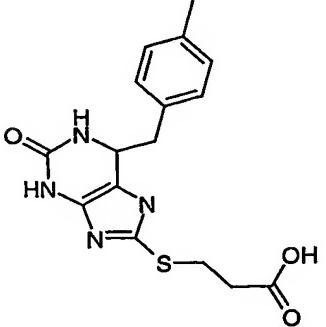
16. Verbindungen der allgemeinen Formel A8 nach Anspruch 15 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A8 nach Tabelle 8, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

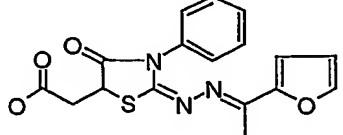
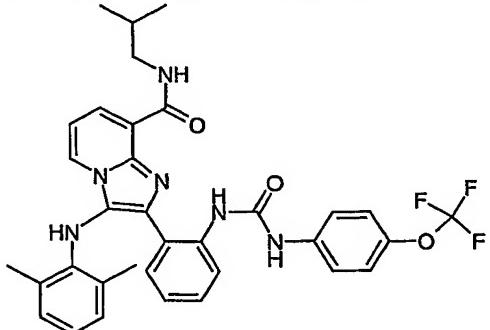
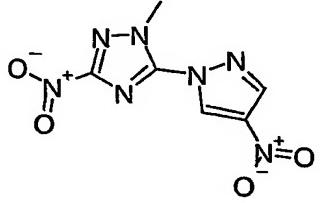
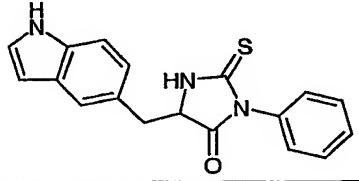
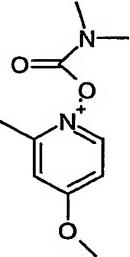
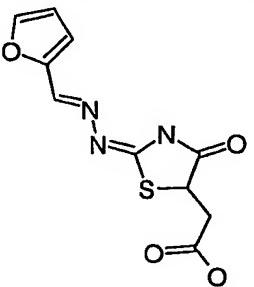
Tabelle 8:

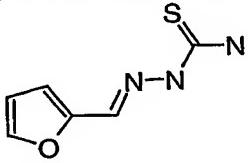
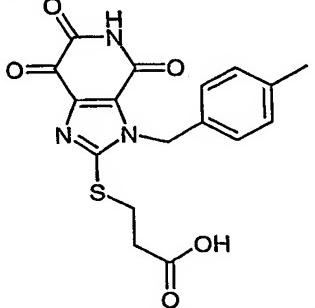
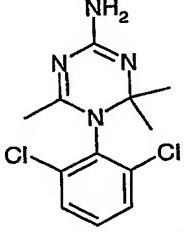
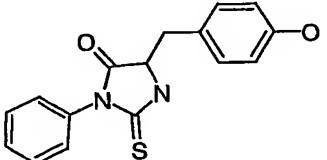
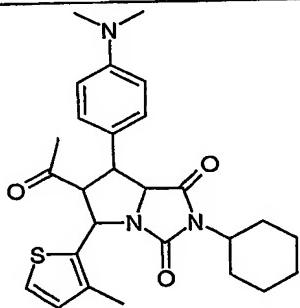
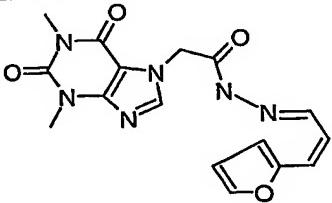
Verbindung Nr.	Struktur
A8.001	
A8.002	
A8.003	
A8.004	

A8.005	
A8.006	
A8.007	
A8.008	
A8.009	
A8.010	
A8.011	
A8.012	

A8.013	
A8.014	
A8.015	
A8.016	
A8.017	
A8.018	

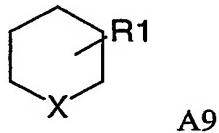
A8.019	
A8.020	
A8.021	
A8.022	
A8.023	
A8.024	
A8.025	

A8.026	
A8.027	
A8.028	
A8.029	
A8.030	
A8.031	

A8.032	
A8.033	
A8.034	
A8.035	
A8.036	
A8.037	

A8.038	
A8.039	
A8.040	
A8.041	

17. Verbindungen der allgemeinen Formel A9



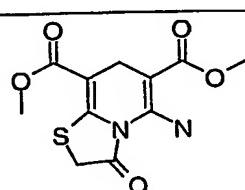
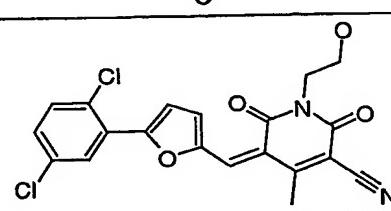
worin

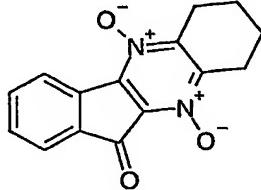
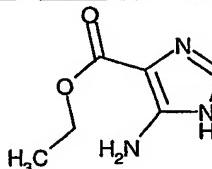
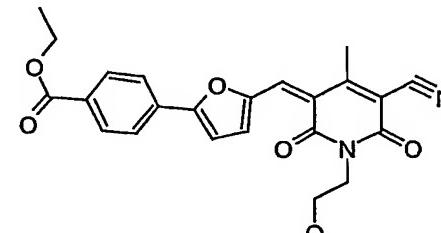
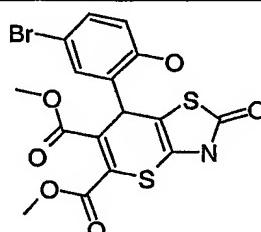
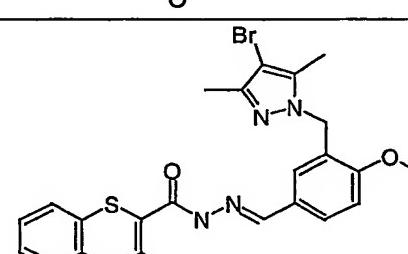
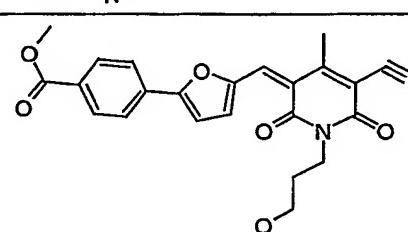
- die Reste R1 die Substitution der Sechsring-Grundstruktur symbolisieren;
- X für O, S, NH, NR₂ stehen kann;
- die heterocyclische Grundstruktur null bis drei Doppelbindungen sowie bis zu drei weitere Heteroatome aus der Gruppe X besitzen kann;
- die Heteroatome der Gruppe X gleich oder verschieden sein können und für O, S, NH, NR₂ stehen können;

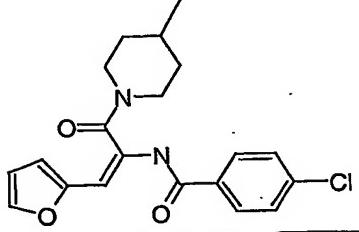
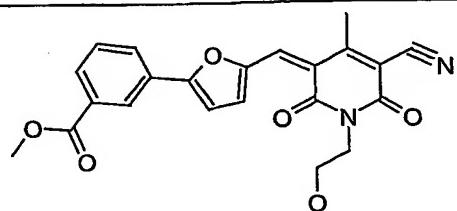
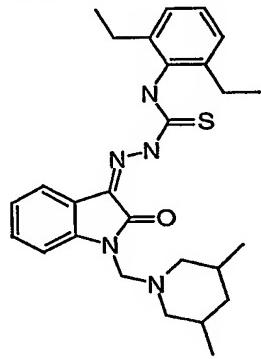
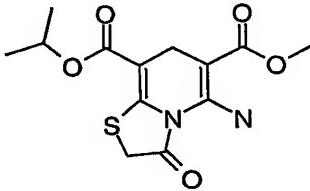
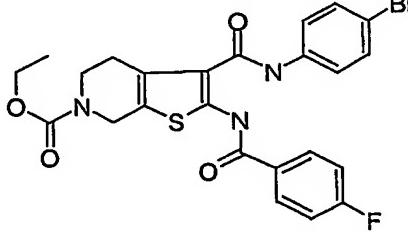
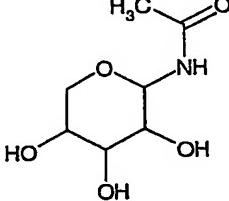
- R1 und R2 sind gewählt aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A9 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A9 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

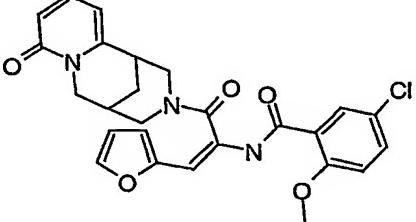
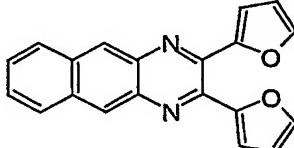
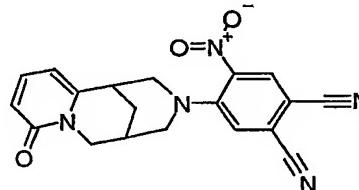
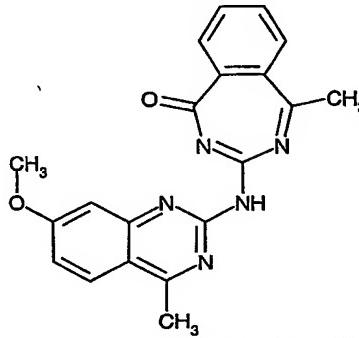
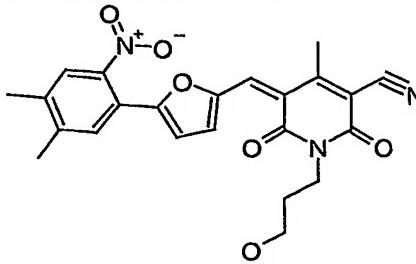
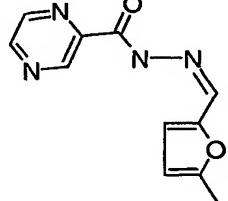
18. Verbindungen der allgemeinen Formel A9 nach Anspruch 17 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A9 nach Tabelle 9, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

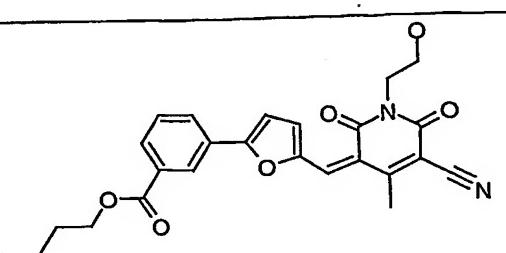
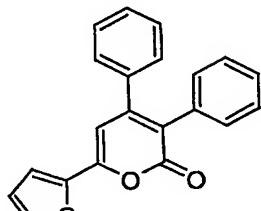
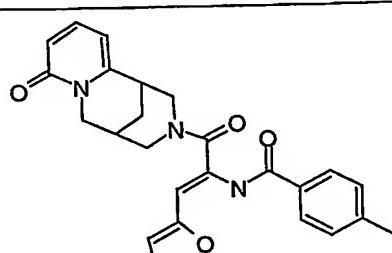
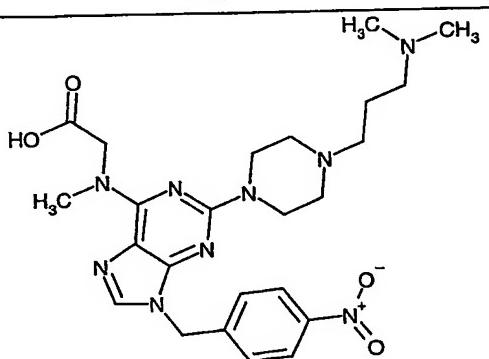
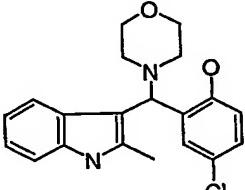
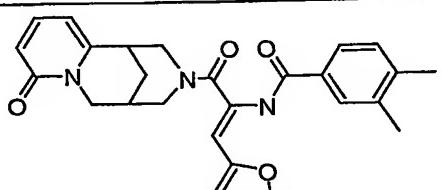
Tabelle 9:

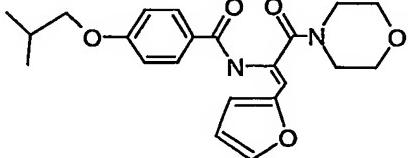
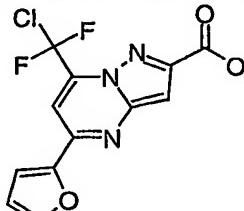
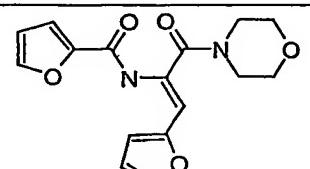
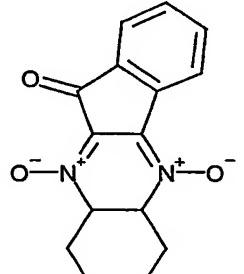
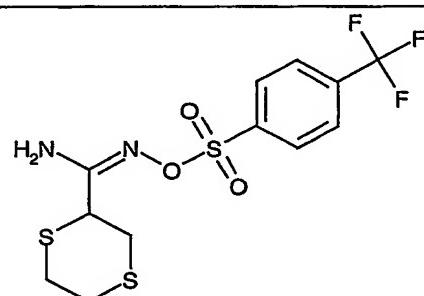
Verbindung Nr.	Struktur
A9.001	
A9.002	

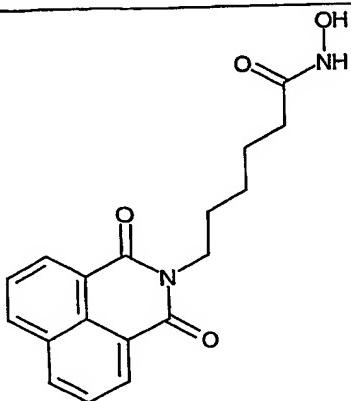
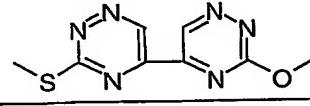
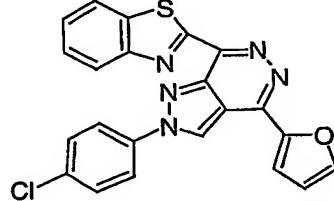
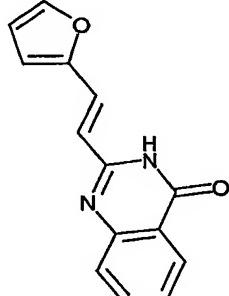
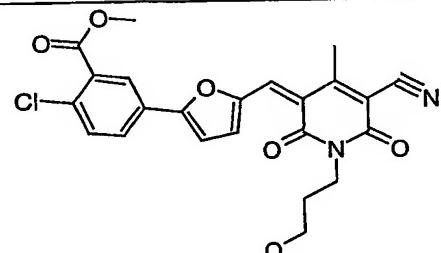
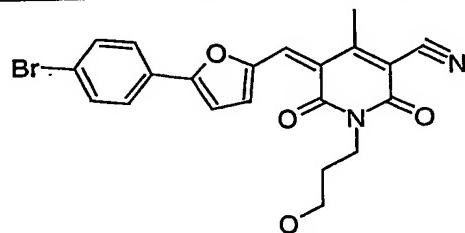
A9.003	
A9.004	
A9.005	
A9.006	
A9.007	
A9.008	

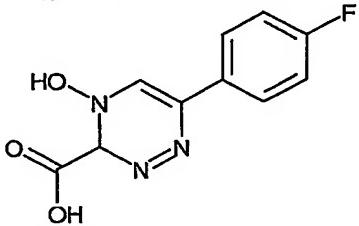
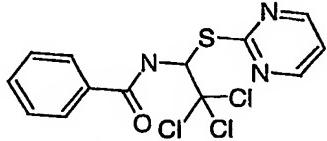
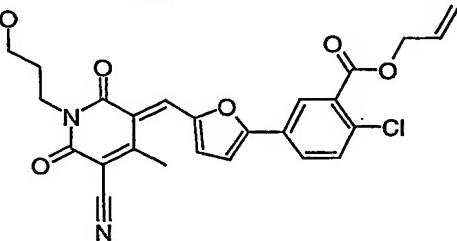
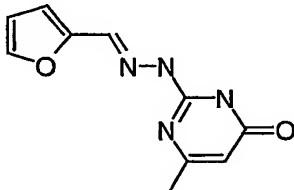
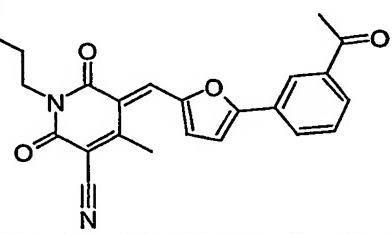
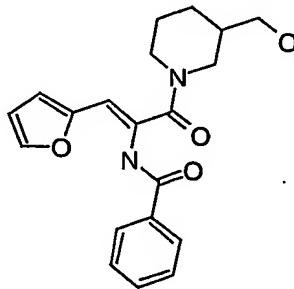
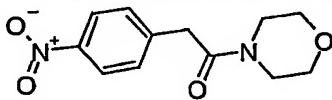
A9.009	
A9.010	
A9.011	
A9.012	
A9.013	
A9.014	

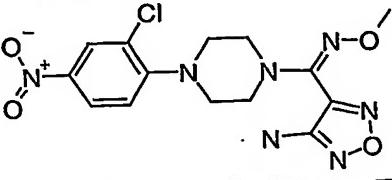
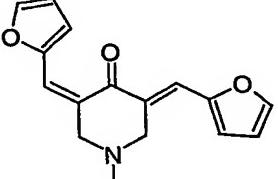
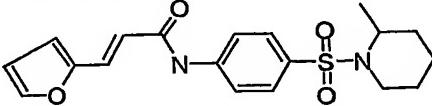
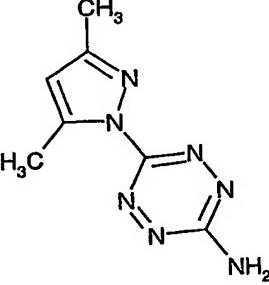
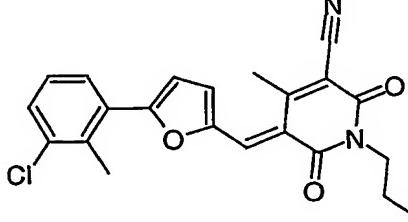
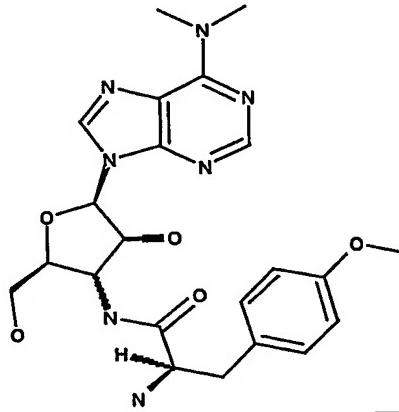
A9.015	
A9.016	
A9.017	
A9.018	
A9.019	
A9.020	

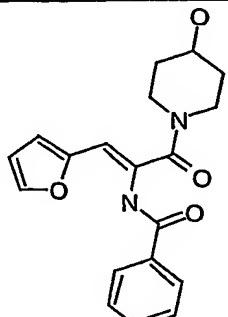
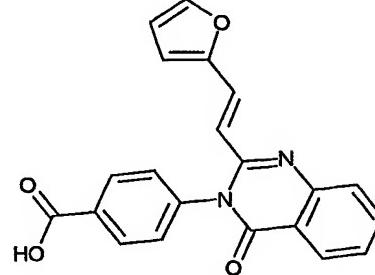
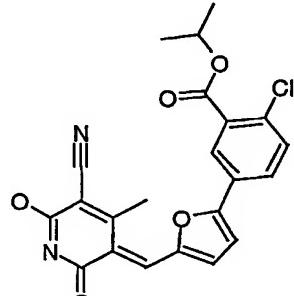
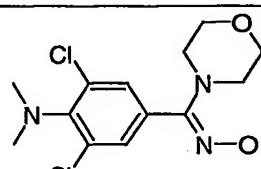
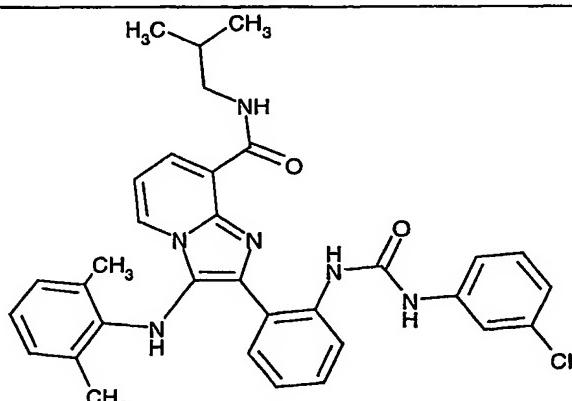
A9.021	
A9.022	
A9.023	
A9.024	
A9.025	
A9.026	

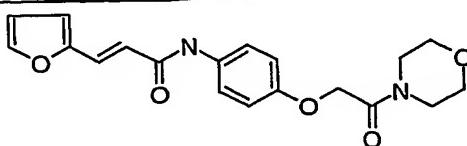
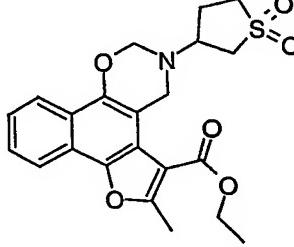
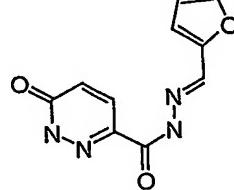
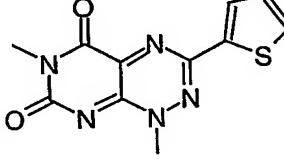
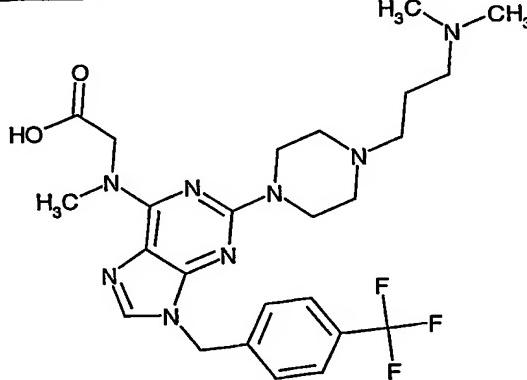
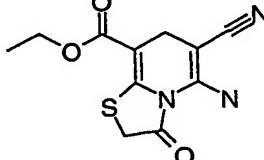
A9.027	
A9.028	
A9.029	
A9.030	
A9.031	

A9.032	
A9.033	
A9.034	
A9.035	
A9.036	
A9.037	

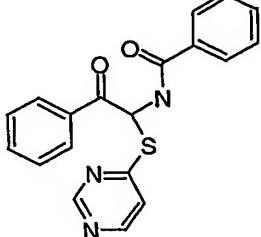
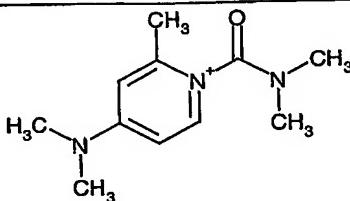
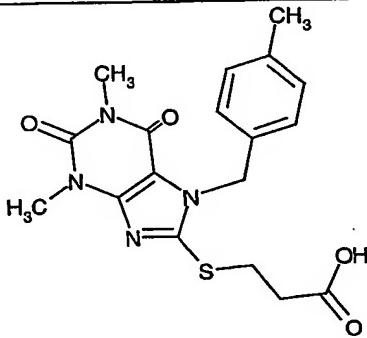
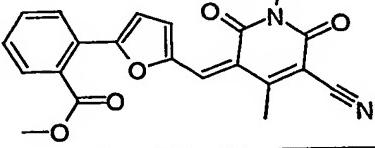
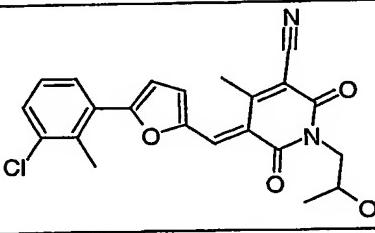
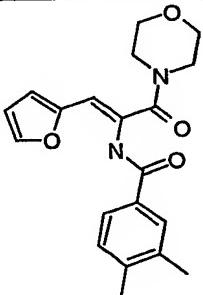
A9.038	
A9.039	
A9.040	
A9.041	
A9.042	
A9.043	
A9.044	

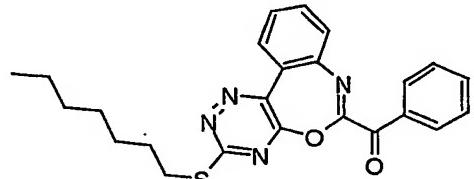
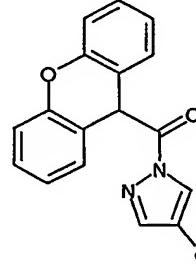
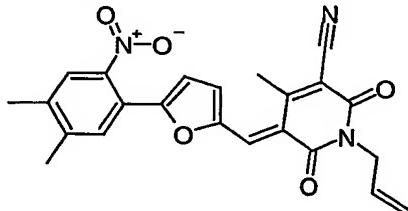
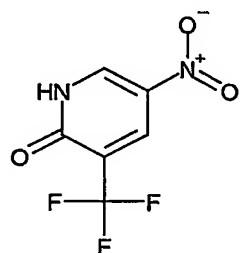
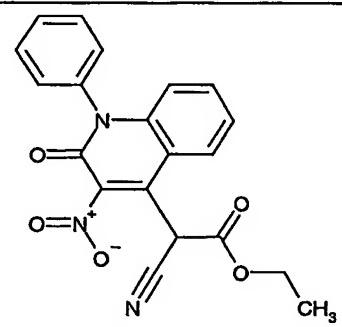
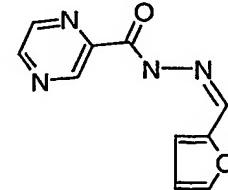
A9.045	
A9.046	
A9.047	
A9.048	
A9.049	
A9.050	

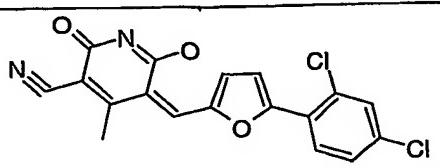
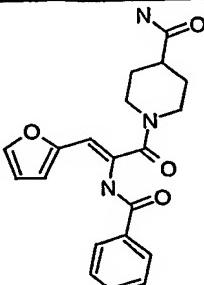
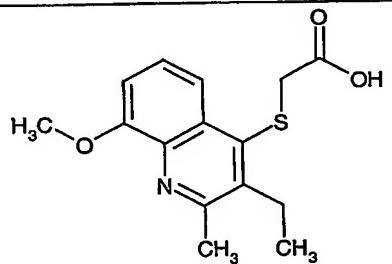
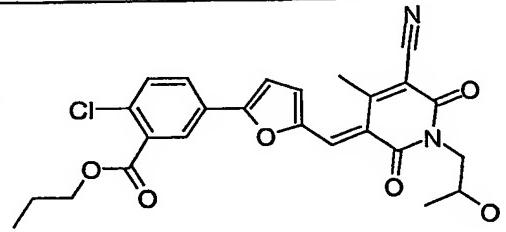
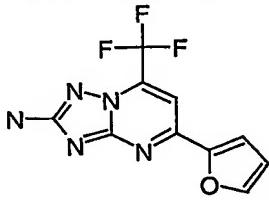
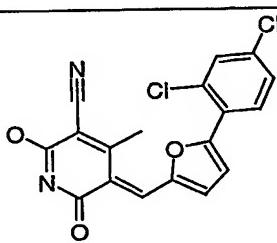
A9.051	
A9.052	
A9.053	
A9.054	
A9.055	

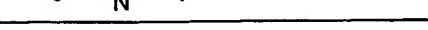
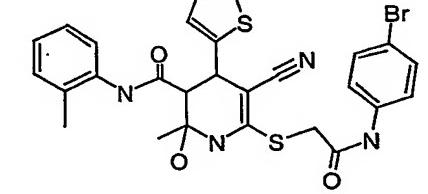
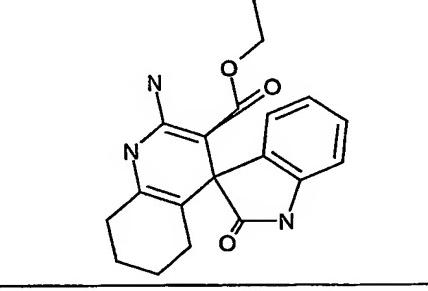
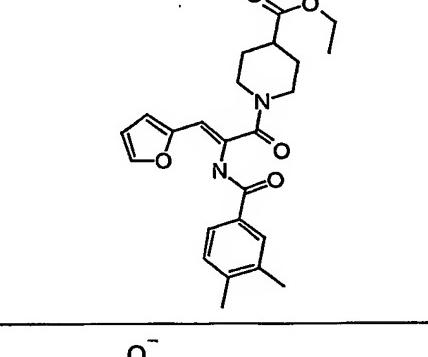
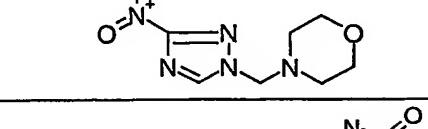
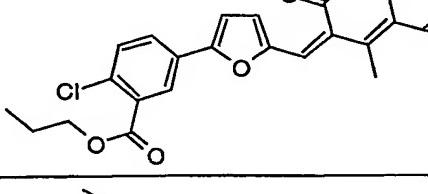
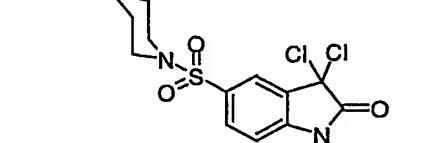
A9.056	
A9.057	
A9.058	
A9.059	
A9.060	
A9.061	

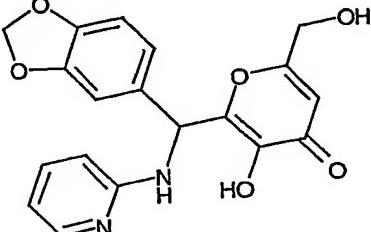
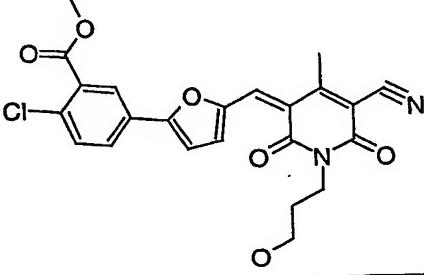
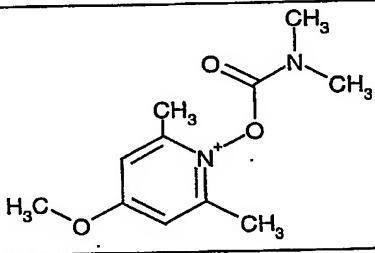
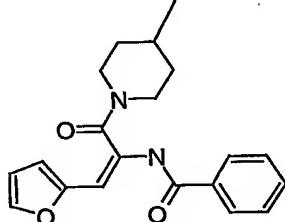
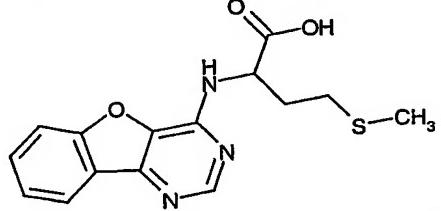
A9.062	
A9.063	
A9.064	
A9.065	
A9.066	
A9.067	

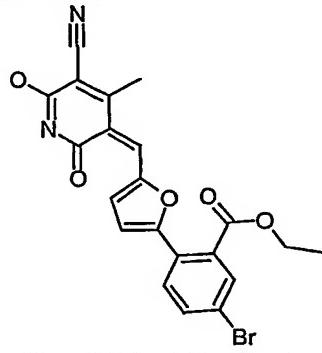
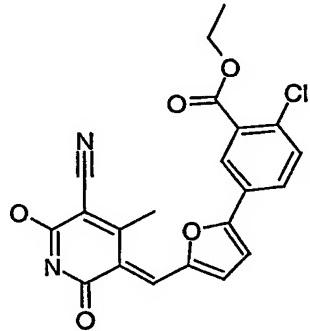
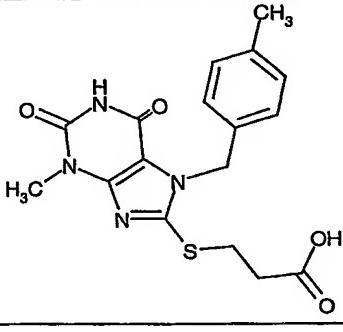
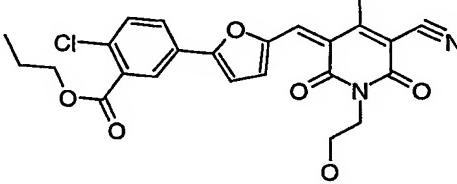
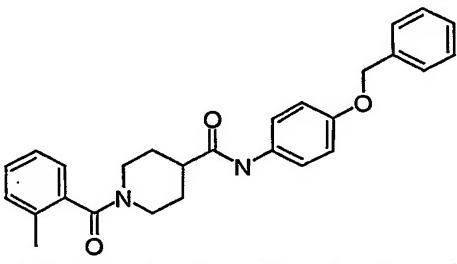
A9.068	
A9.069	
A9.070	
A9.0671	
A9.072	
A9.073	

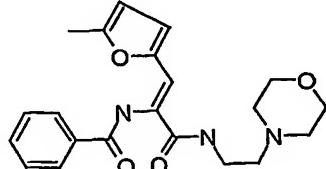
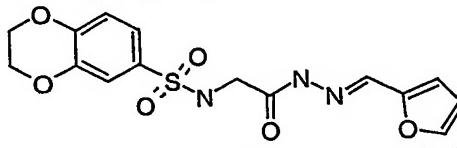
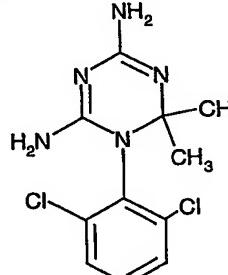
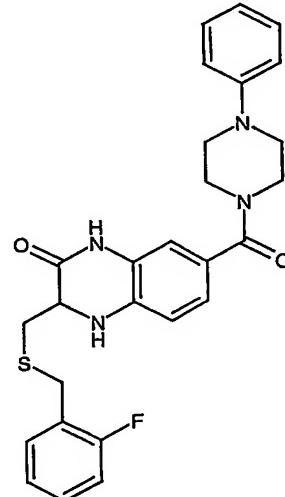
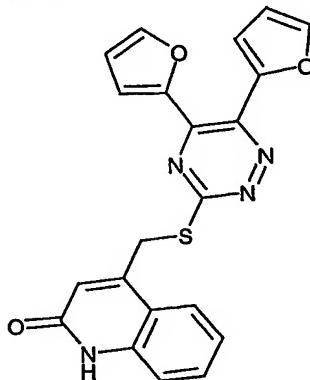
A9.074	
A9.075	
A9.076	
A9.077	
A9.078	
A9.079	

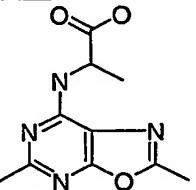
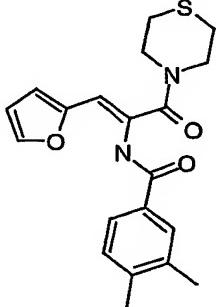
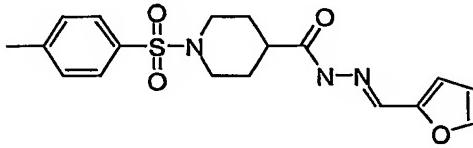
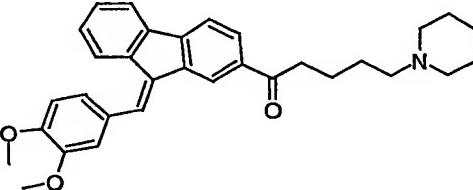
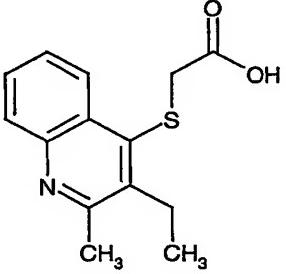
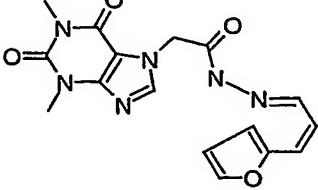
A9.080	
A9.081	
A9.082	
A9.083	
A9.084	
A9.085	

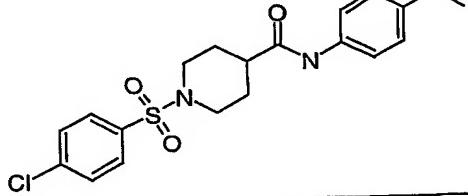
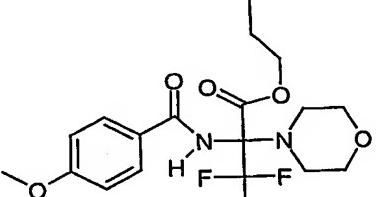
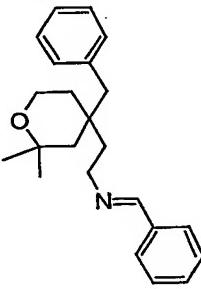
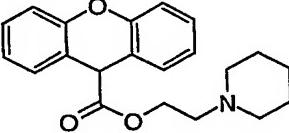
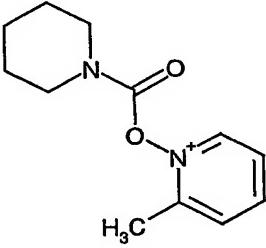
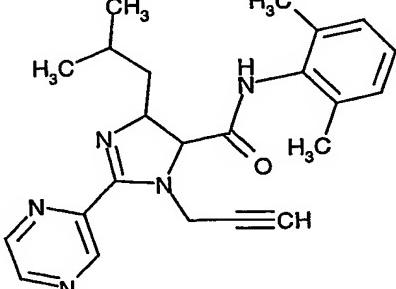
A9.086	
A9.087	
A9.088	
A9.089	
A9.090	
A9.091	
A9.092	

A9.093	
A9.094	
A9.095	
A9.096	
A9.097	

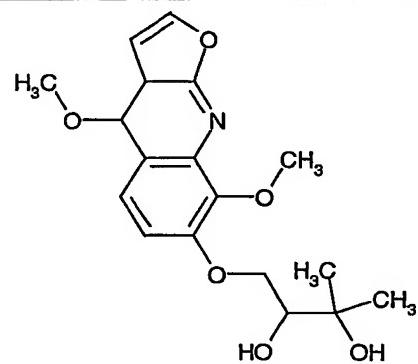
A9.098	
A9.099	
A9.100	
A9.101	
A9.102	

A9.103	
A9.104	
A9.105	
A9.106	
A9.107	

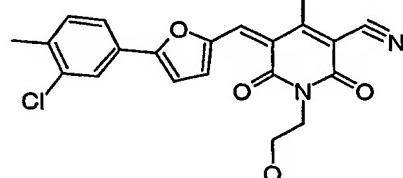
A9.108	
A9.109	
A9.110	
A9.111	
A9.112	
A9.113	

A9.114	
A9.115	
A9.116	
A9.117	
A9.118	
A9.119	

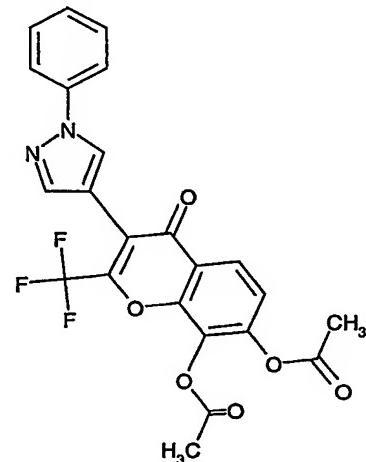
A9.120



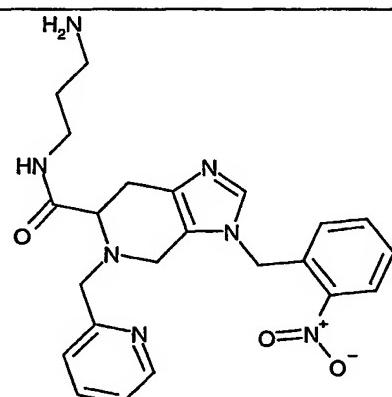
A9.121

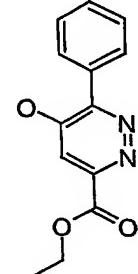
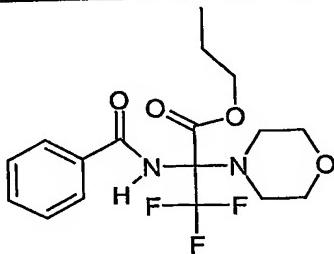
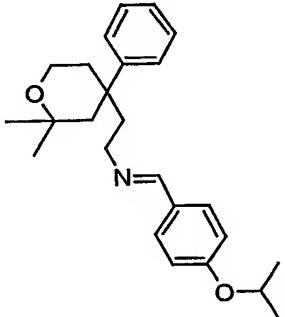
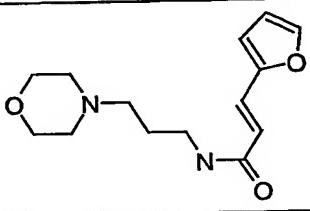
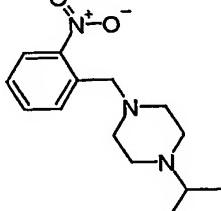


A9.122

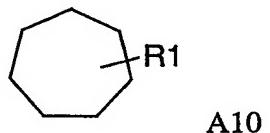


A9.123



A9.124	 A9.124 is a pyrimidine derivative. It features a phenyl group at position 4 and a 2-methoxyethyl group at position 2.
A9.125	 A9.125 is a cyclic amide. It consists of a piperidin-4-one ring substituted with a 2-(2,2,2-trifluoroethyl)benzylidene group and an N-methyl group.
A9.126	 A9.126 is an azobisisobutyronitrile derivative. It has a 2-(2-methoxyethyl)-4-phenylbutylidene group attached to the nitrogen atom.
A9.127	 A9.127 is a furan-3-carbonitrile derivative. It features a furan-3-carbonitrile group attached to a 2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethylidene group.
A9.128	 A9.128 is a piperidinium salt. It has a 1-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)piperidin-4-ium cation and a nitrate anion.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel A10, welche eine substituierte oder nichtsubstituierte homo- oder heterocyclische Grundstruktur mit mindestens sieben Ringgliedern darstellt:

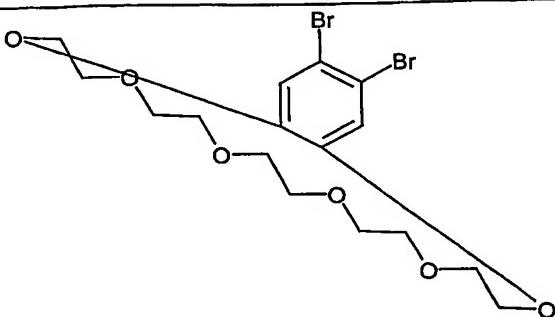
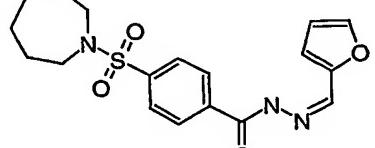
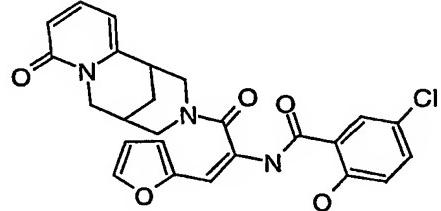
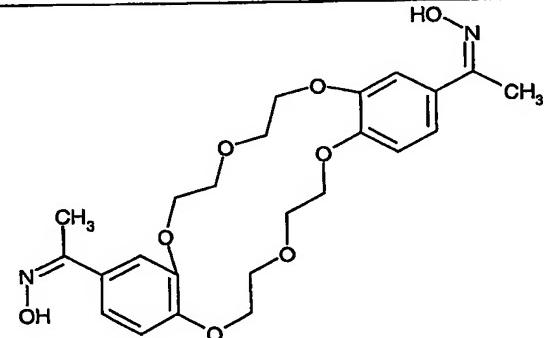
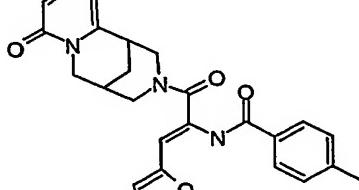


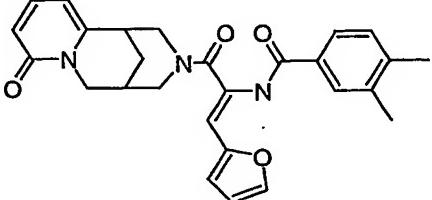
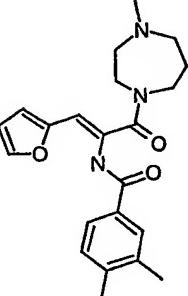
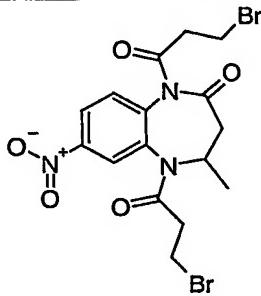
worin

- die Reste R1 die Substitution der Sechsring-Grundstruktur symbolisieren;
- die Reste R1 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A10 verbunden sind,
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A10 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

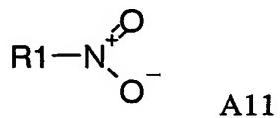
20. Verbindungen der allgemeinen Formel A10 nach Anspruch 19 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A10 nach Tabelle 10, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 10:

Verbindung Nr.	Struktur
A10.001	
A10.002	
A10.003	
A10.004	
A10.005	

A10.006	
A10.007	
A10.008	

21. Verbindungen der allgemeinen Formel A11



worin

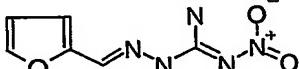
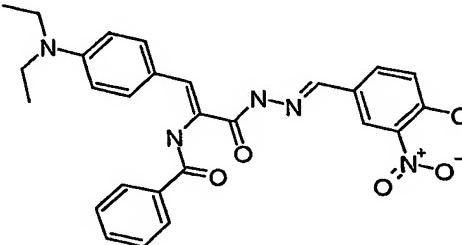
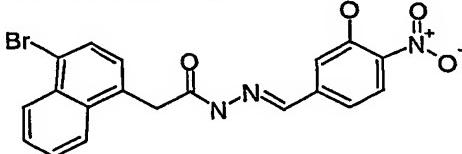
- R1 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem

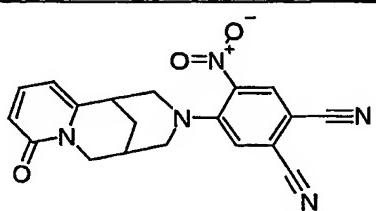
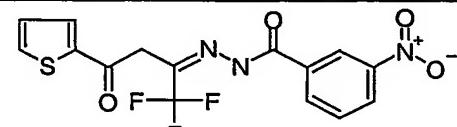
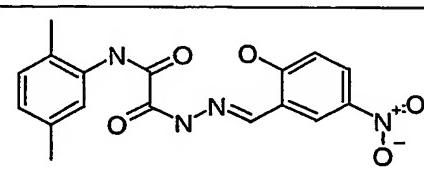
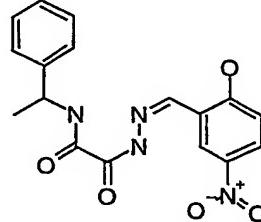
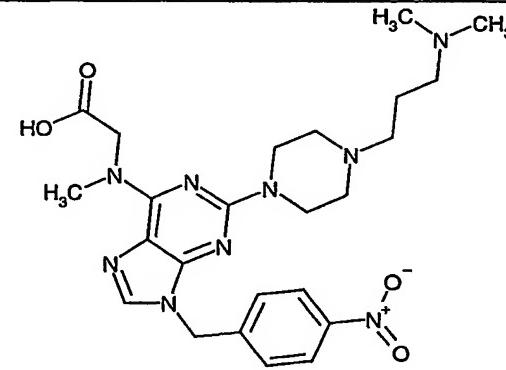
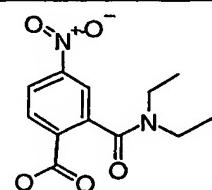
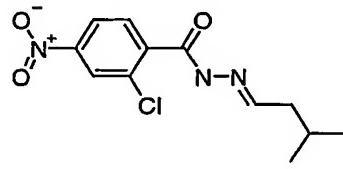
oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und

- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A11 verbunden sind
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A11 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

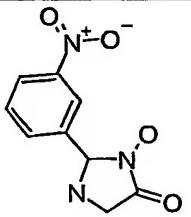
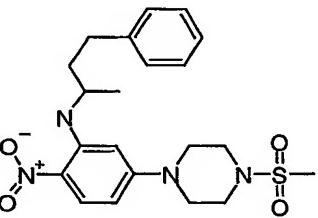
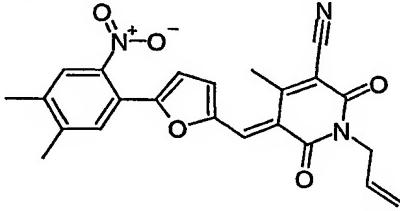
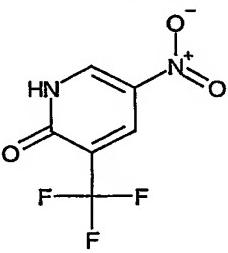
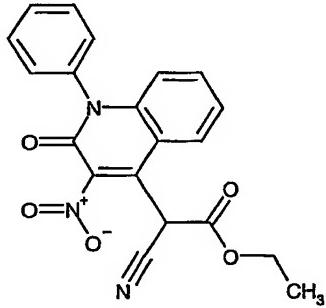
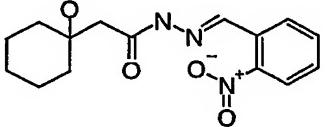
22. Verbindungen der allgemeinen Formel A10 nach Anspruch 21 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A11 nach Tabelle 11, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

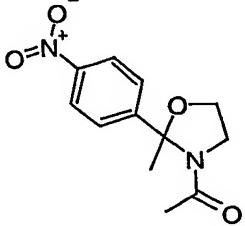
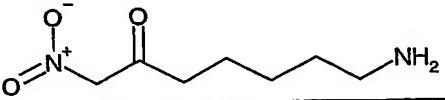
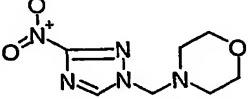
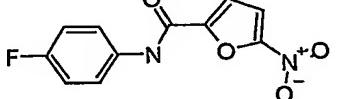
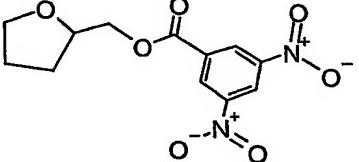
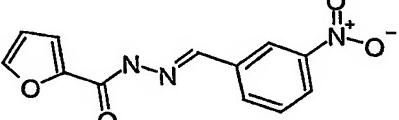
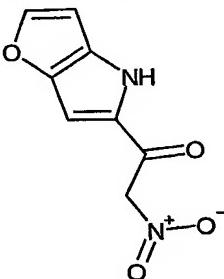
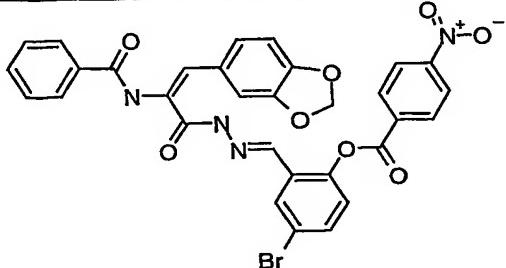
Tabelle 11:

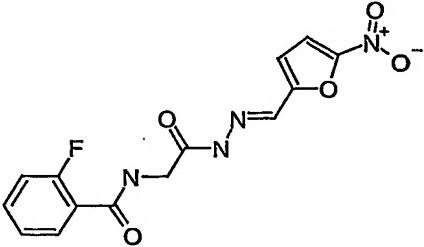
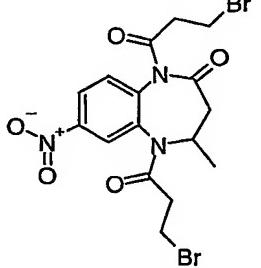
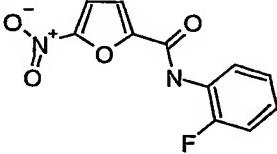
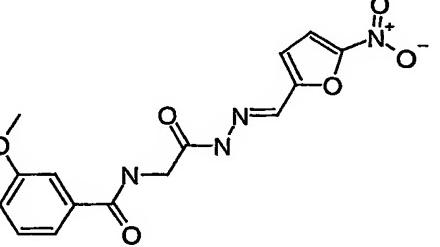
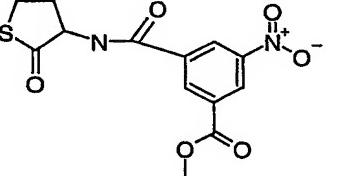
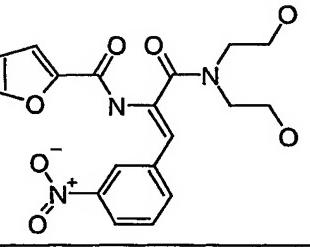
Verbindung Nr.	Struktur
A11.001	
A11.002	
A11.003	

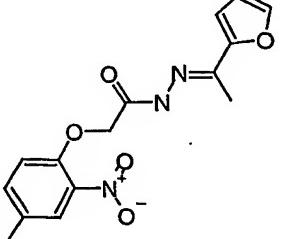
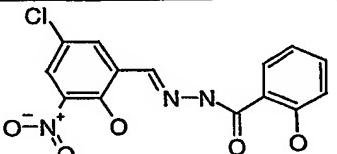
A11.004	
A11.005	
A11.006	
A11.007	
A11.008	
A11.009	
A11.010	

A11.011	
A11.012	
A11.013	
A11.014	
A11.015	
A11.016	
A11.017	

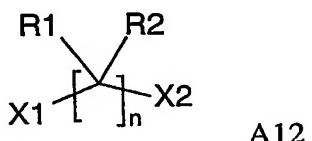
A11.018	
A11.019	
A11.020	
A11.021	
A11.022	
A11.023	

A11.024	
A11.025	
A11.026	
A11.027	
A11.028	
A11.029	
A11.030	
A11.031	

A11.032	
A11.033	
A11.034	
A11.035	
A11.036	
A11.037	

A11.038	
A11.039	

23. Verbindungen der allgemeinen Formel A12,



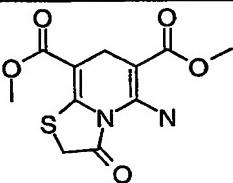
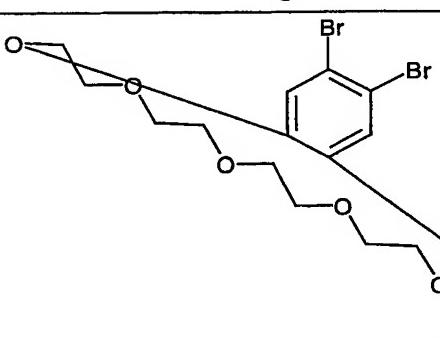
worin

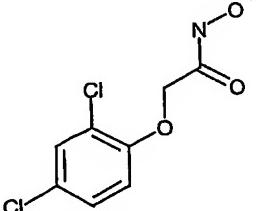
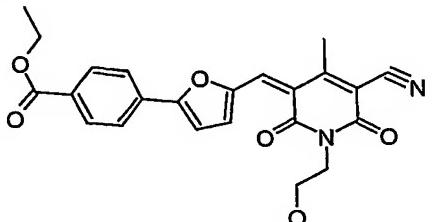
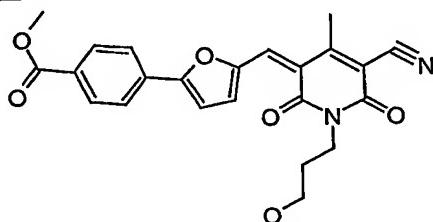
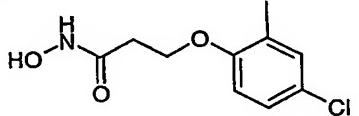
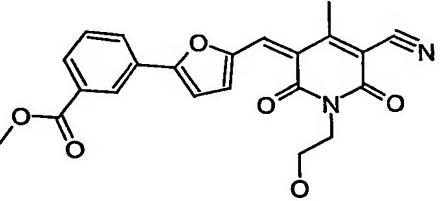
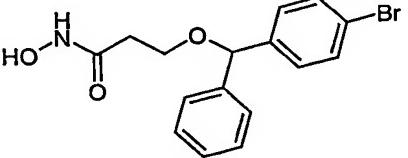
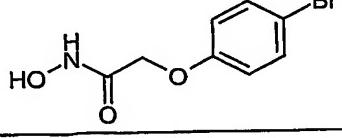
- R1 und R2 gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino;
- X1 und X2 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatom(e) aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl oder Cycloalkyl, Hydroxy, Thiol, und Amino (NH₂, HNR1, NR1R2);

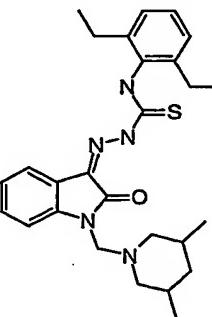
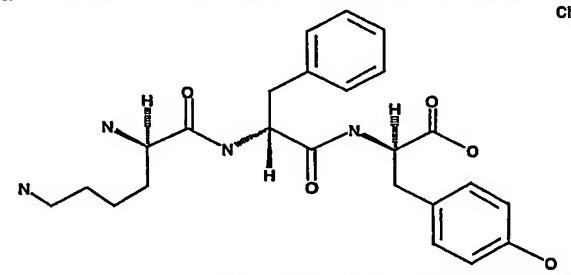
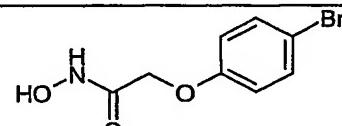
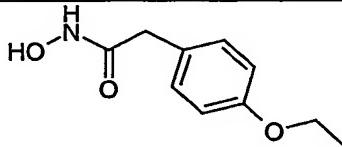
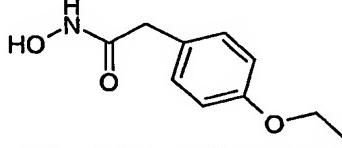
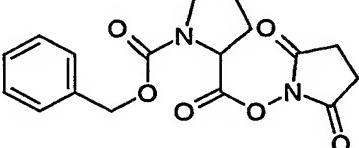
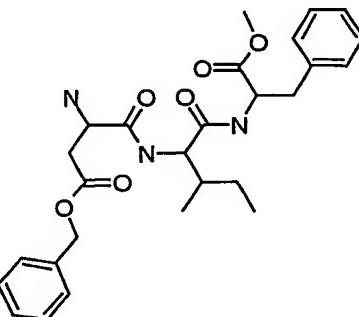
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A12 verbunden sind;
- n die Anzahl der C-Atome zwischen X1 und X2 ist und zwischen null und vier liegen kann;
- die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sein können, sowohl pro C-Atom der Brücke als auch für die verschiedenen C-Atome der Brücke;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A12 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

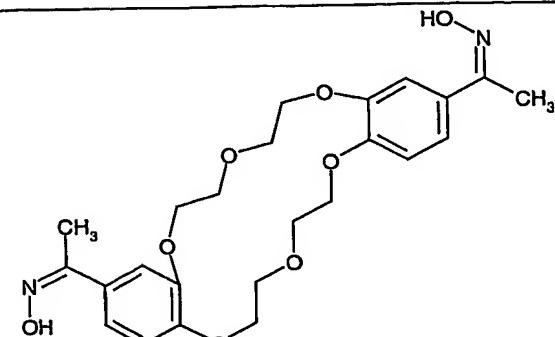
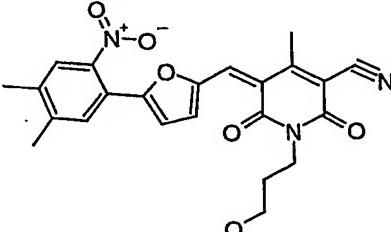
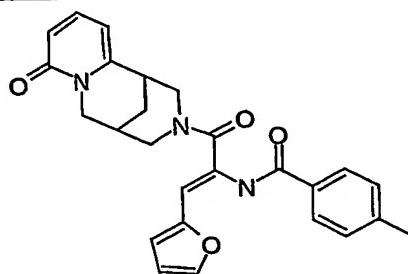
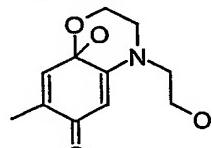
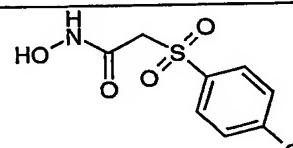
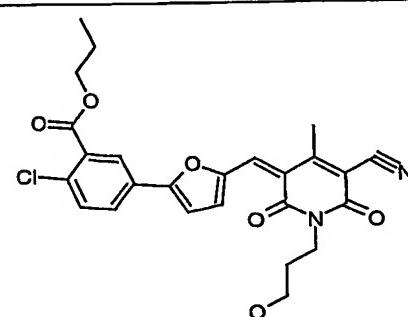
24. Verbindungen der allgemeinen Formel A12 nach Anspruch 23 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A12 nach Tabelle 12, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 12:

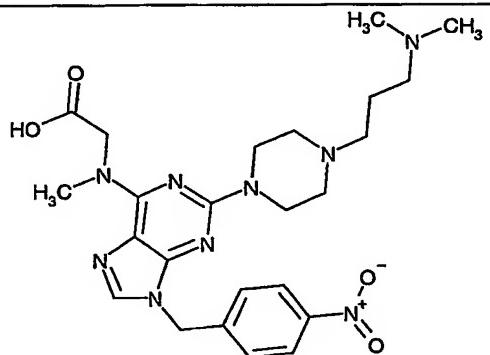
Verbindung Nr.	Struktur
A12.001	
A12.002	

A12.003	
A12.004	
A12.005	
A12.006	
A12.007	
A12.008	
A12.009	

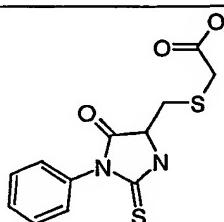
A12.010	
A12.011	 Chiral
A12.012	
A12.013	
A12.014	
A12.015	
A12.016	

A12.017	
A12.018	
A12.019	
A12.020	
A12.021	
A12.022	

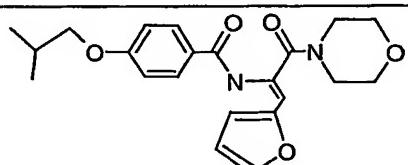
A12.023



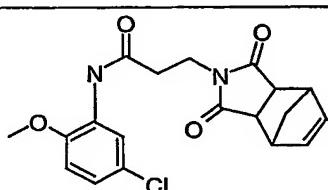
A12.024



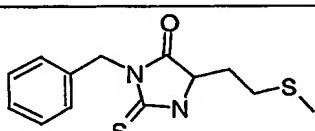
A12.025



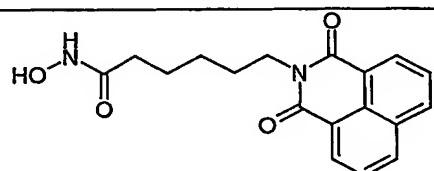
A12.026



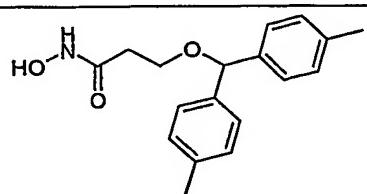
A12.027

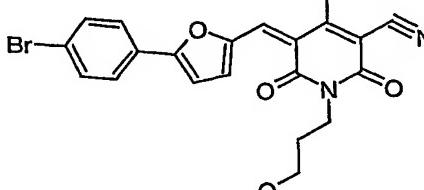
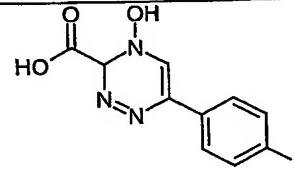
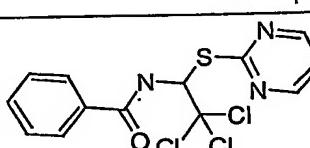
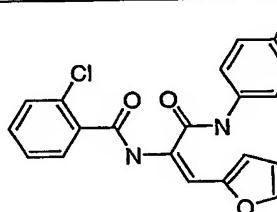
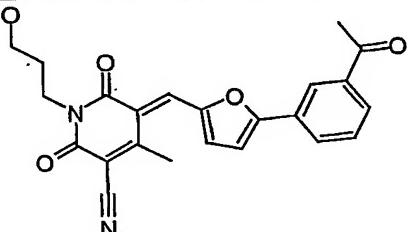
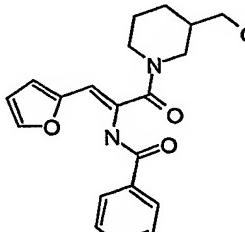
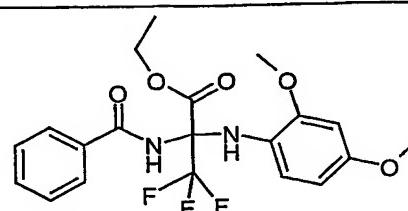


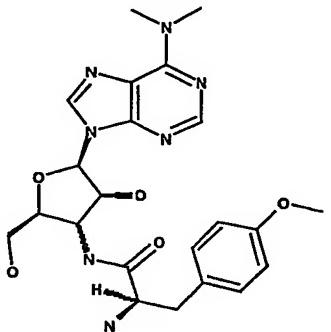
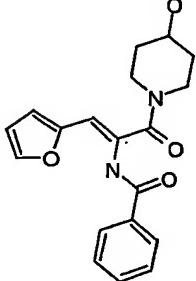
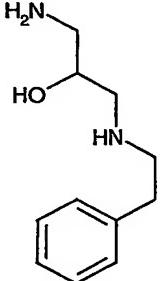
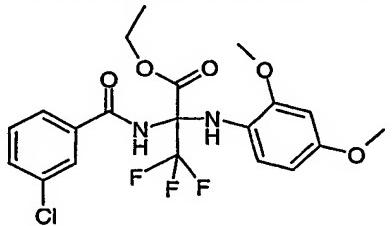
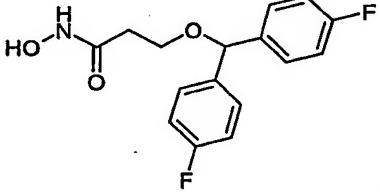
A12.028

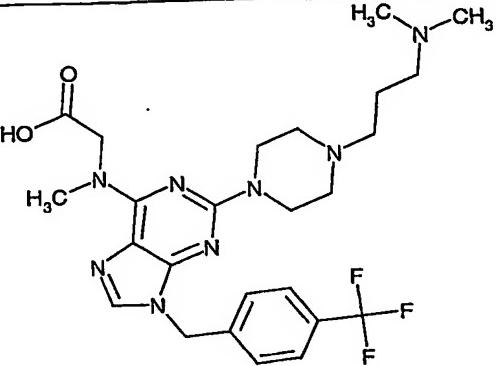
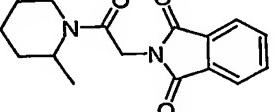
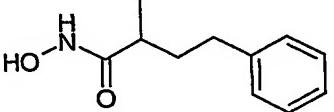
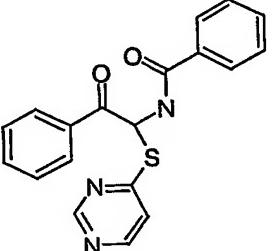
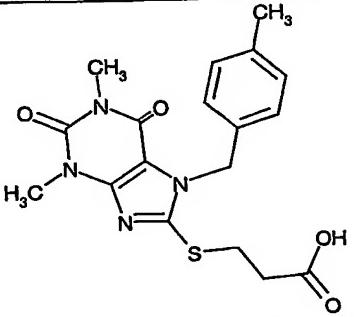
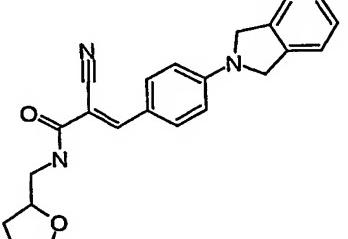


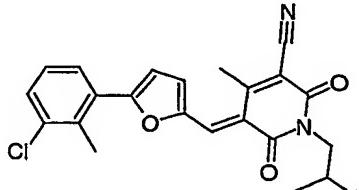
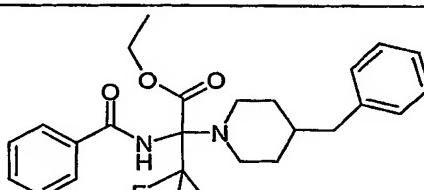
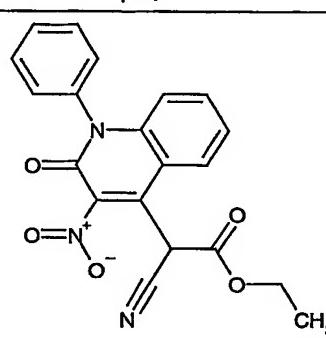
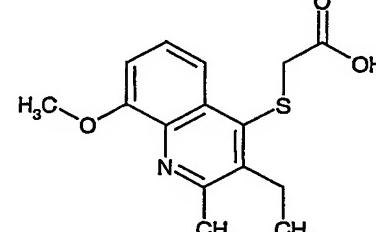
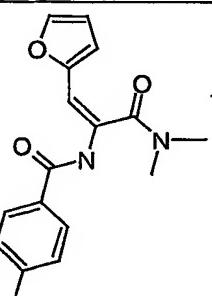
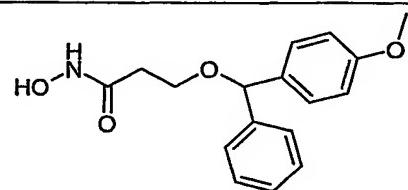
A12.029

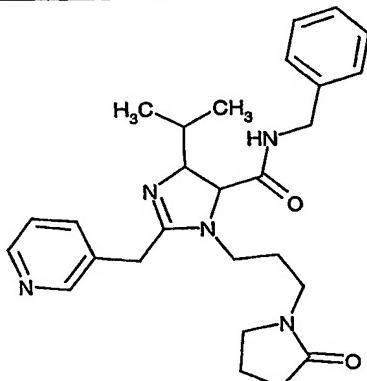
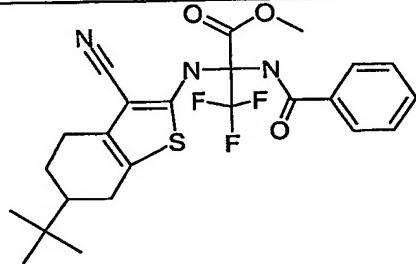
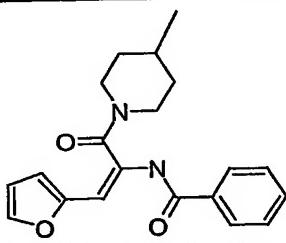
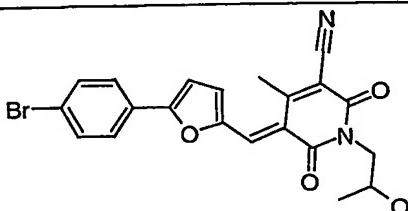


A12.030	
A12.031	
A12.032	
A12.033	
A12.034	
A12.035	
A12.036	

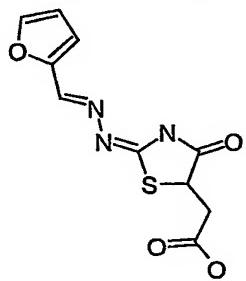
A12.037	
A12.038	
A12.039	
A12.040	
A12.041	

A12.042	
A12.032	
A12.044	
A12.045	
A12.046	
A12.047	

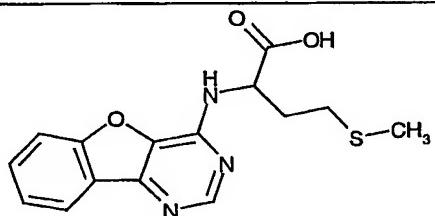
A12.048	
A12.049	
A12.050	
A12.051	
A12.052	
A12.053	

A12.054	
A12.055	
A12.056	
A12.057	
A12.058	

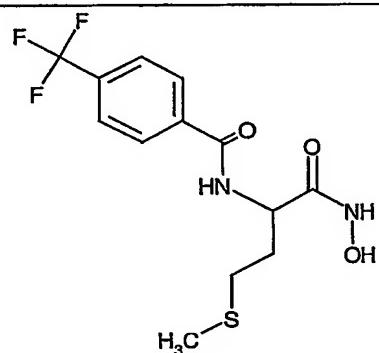
A12.059



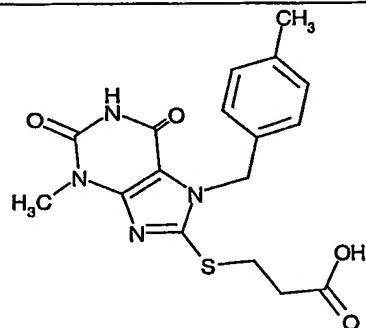
A12.060



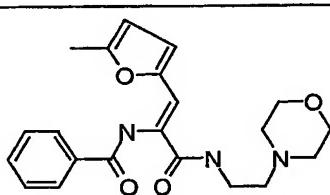
A12.061



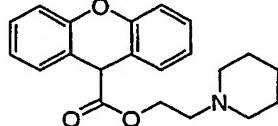
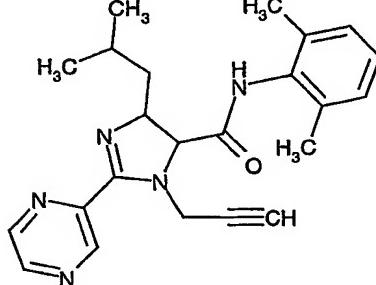
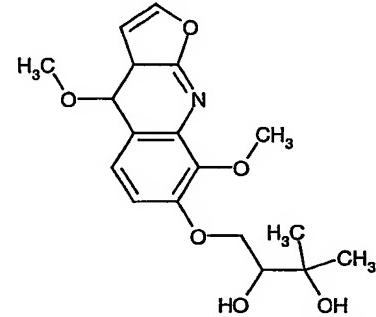
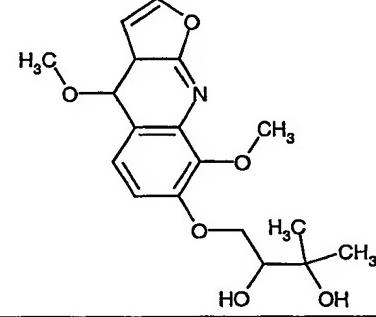
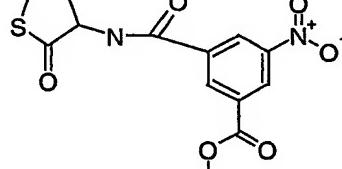
A12.062



A12.063



A12.064	
A12.065	
A12.066	
A12.067	
A12.068	
A12.069	

A12.070	
A12.071	
A12.072	
A12.073	
A12.074	

25. Verbindungen der allgemeinen Formel A13,

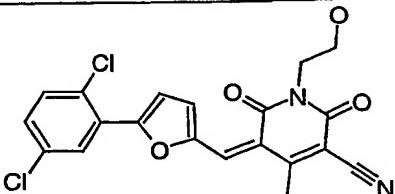
R1-C≡N A13

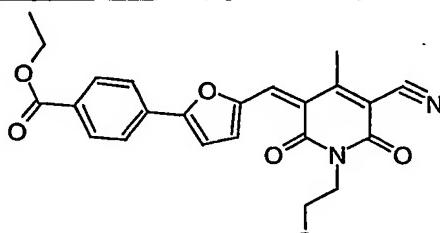
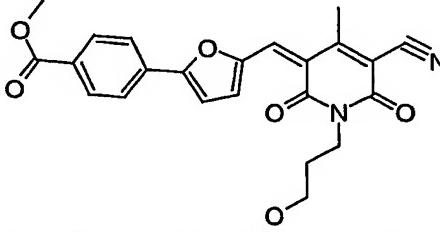
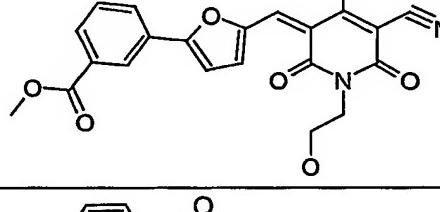
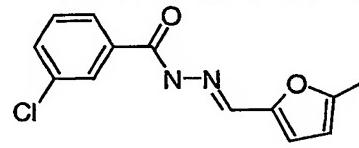
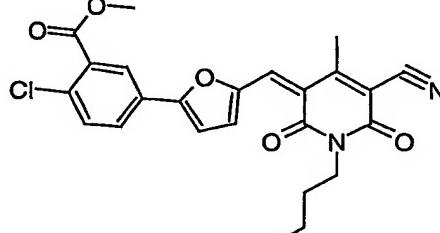
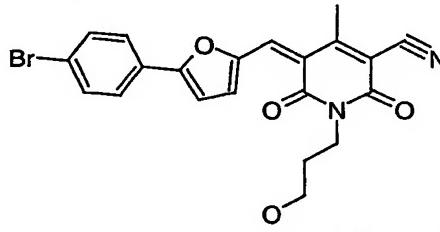
worin

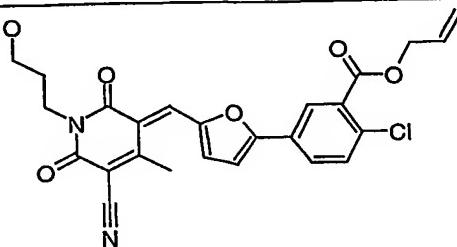
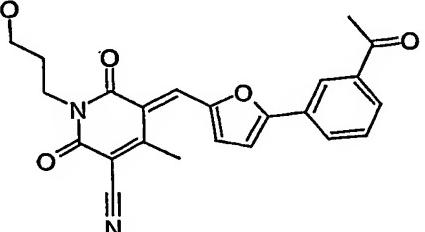
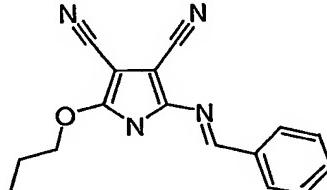
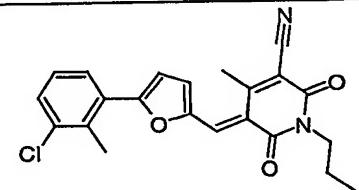
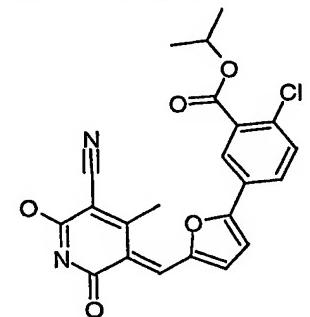
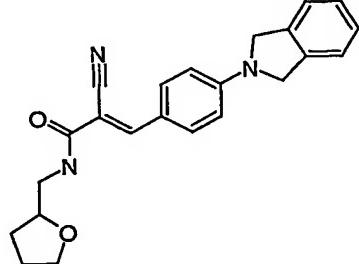
- R1 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A13 verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A12 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

26. Verbindungen der allgemeinen Formel A13 nach Anspruch 25 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A13 nach Tabelle 13, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

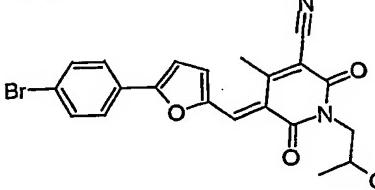
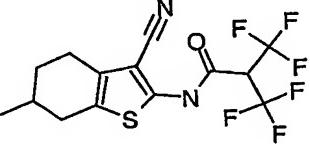
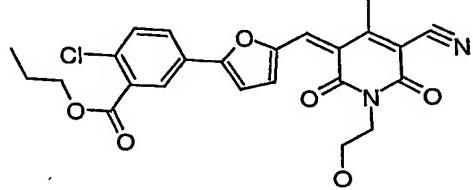
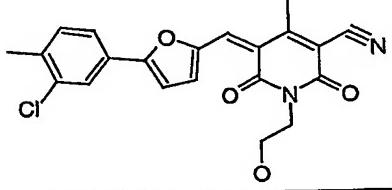
Tabelle 13:

Verbindung Nr.	Struktur
A13.001	

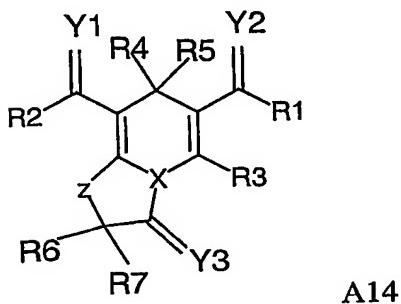
A13.002	
A13.003	
A13.004	
A13.005	
A13.006	
A13.007	

A13.008	
A13.009	
A13.010	
A13.011	
A13.012	
A13.013	

A13.014	
A13.015	
A13.016	
A13.017	
A13.018	
A13.019	
A13.020	

A13.021	
A13.022	
A13.023	
A13.024	

27. Verbindungen der allgemeinen Formel A14,



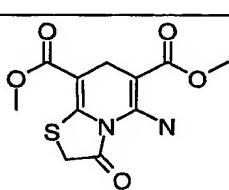
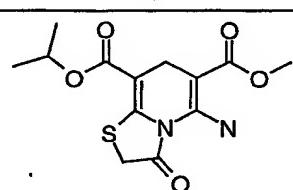
worin

- X für N oder CH oder CR8, P, P=O, P(OH)₂, P(OH)(OR8) oder P(OR8)(OR9) steht und Z für NH, NR10, O oder S steht;
- Y1, Y2 und Y3 unabhängig voneinander für O, S oder NH, NR11, NR12 und NR13 stehen können;

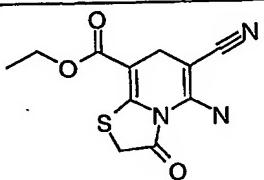
- R1 bis R13 gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem, geradkettigem oder verzweigtem C₁- bis C₁₂-Alkyl, C₂- bis C₁₂-Alkenyl und C₂- bis C₁₂-Alkinyl, Hydroxy, Thiol, C₁- bis C₁₂-Alkoxy, C₁- bis C₁₂-Alkylthio, unsubstituiertem oder substituiertem, unkondensiertem oder kondensiertem, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O, P und S enthaltendem Aryl und Cycloalkyl, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, unsubstituiertem oder substituiertem Carbonyl, unsubstituiertem oder substituiertem Thiocarbonyl und unsubstituiertem oder substituiertem Imino; und
- die heteroaromatischen oder heterocyclischen Reste über ein C-Atom oder ein Heteroatom mit der Grundstruktur der allgemeinen Formel A14 verbunden sind;
- und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen der allgemeinen Formel A14 und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon, für die Verwendung in der Medizin.

28. Verbindungen der allgemeinen Formel A14 nach Anspruch 27 für die Verwendung in der Medizin, nämlich Verbindungen, die beispielsweise, aber nicht ausschliesslich gewählt sind aus der folgenden Gruppe A14 nach Tabelle 14, und Tautomere, Stereoisomere der Verbindungen und pharmazeutisch akzeptable Salze, Salzderivate, Tautomere und Stereoisomere davon:

Tabelle 14:

Verbindung Nr.	Struktur
A14.001	
A14.002	

A14.003



29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 28, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvanten.
30. Kosmetische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 28, gegebenenfalls in Kombination mit an sich üblichen Trägern oder Adjuvanten.
31. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPP IV und analoger Enzyme.
32. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPP IV oder analoger Enzyme.
33. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen.

34. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen.
35. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen.
36. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauerkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände.
37. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen.
38. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick`schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose.

39. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Restenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusions syndrom.
40. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices).
41. Verwendung nach Anspruch 40 in Form einer Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände oder einer stofflichen Beimengung mindestens einer der Verbindungen oder Zusammensetzungen zum Material der Gegenstände oder in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe.
42. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).
43. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen.
44. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS).
45. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.

46. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme.
47. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme.
48. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen.
49. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergische Erkrankungen.
50. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen.
51. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Her-

stellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszustände.

52. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen.
53. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick`schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose.
54. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung, Stent-Rostenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusions-syndrom.
55. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arz-

neimittels zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices).

56. Verwendung nach Anspruch 55 in Form einer Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände oder einer stofflichen Beimengung mindestens einer der Verbindungen oder Zusammensetzungen zum Material der Gegenstände oder zur Herstellung eines Arzneimittels in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe.
57. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).
58. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen.
59. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS).
60. Verwendung von mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen.
61. Verfahren zur Hemmung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV und analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kos-

metischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Hemmung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.

62. Verfahren zur topischen Beeinflussung der Aktivität der Alanyl-Aminopeptidasen oder analoger Enzyme allein oder in Kombination mit Inhibitoren der DPIV oder analoger Enzyme durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Beeinflussung der Enzymaktivität erforderlichen Menge.
63. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Multipler Sklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen Autoimmunerkrankungen sowie entzündlichen Erkrankungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
64. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
65. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie der Abstoßung von transplantierten Geweben und Zellen (wie allogener Nieren- oder Stammzelltransplantation) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
66. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen, wie Psoriasis, Akne sowie dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation und veränderten Differenzierungszuständen von Fibroblasten, benigner fibrosierender und sklerosierender Hauterkrankungen und maligner fibroblastärer Hyperproliferationszu-

stände durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

67. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von akuten neuronalen Erkrankungen, insbesondere Ischämie-bedingter zerebraler Schädigungen nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, Schädel/Hirn-Trauma, Herzstillstand, Herzinfarkt oder als Folge von herzchirurgischen Eingriffen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
68. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von chronischen neuronalen Erkrankungen, insbesondere Morbus Alzheimer, der Pick'schen Erkrankung, der Progressiven Supranukleären Palsy, der kortikobasalen Degeneration, der frontotemporalen Demenz, von Morbus Parkinson, insbesondere Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17, von Morbus Huntington, von durch Prionen bedingten Krankheitszuständen und Amyotropher Lateralsklerose durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
69. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose, arterieller Entzündung Stent-Rostenose, auch in Form Medikament-beschichteter Stents, z.B. nach perkutaner transluminaler Angioplastie und Reperfusions syndrom durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
70. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Entzündungsreaktionen an oder durch in den Organismus implantierte medizin-technische Gegenstände (medical devices) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusam-

mensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

71. Verfahren nach Anspruch 70, worin die Verabreichung in Form einer zeitlich abgestuften oder parallelen lokalen oder systemischen Gabe mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 erfolgt.
72. Verfahren nach Anspruch 70, worin die Verabreichung durch Beschichtung oder Benetzung der Gegenstände mit mindestens einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 oder durch stoffliche Beimengung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 zu dem Material der Gegenstände erfolgt.
73. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
74. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Prostatakarzinom und anderen Tumoren sowie Metastasierungen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.
75. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Schwerem Akutem Respiratorischem Syndrom (SARS) durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

76. Verfahren zur Prophylaxe und Therapie von Sepsis und Sepsis-ähnlichen Zuständen durch Verabreichung mindestens einer Verbindung oder pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche 1 bis 30 in einer für die Prophylaxe oder Therapie erforderlichen Menge.

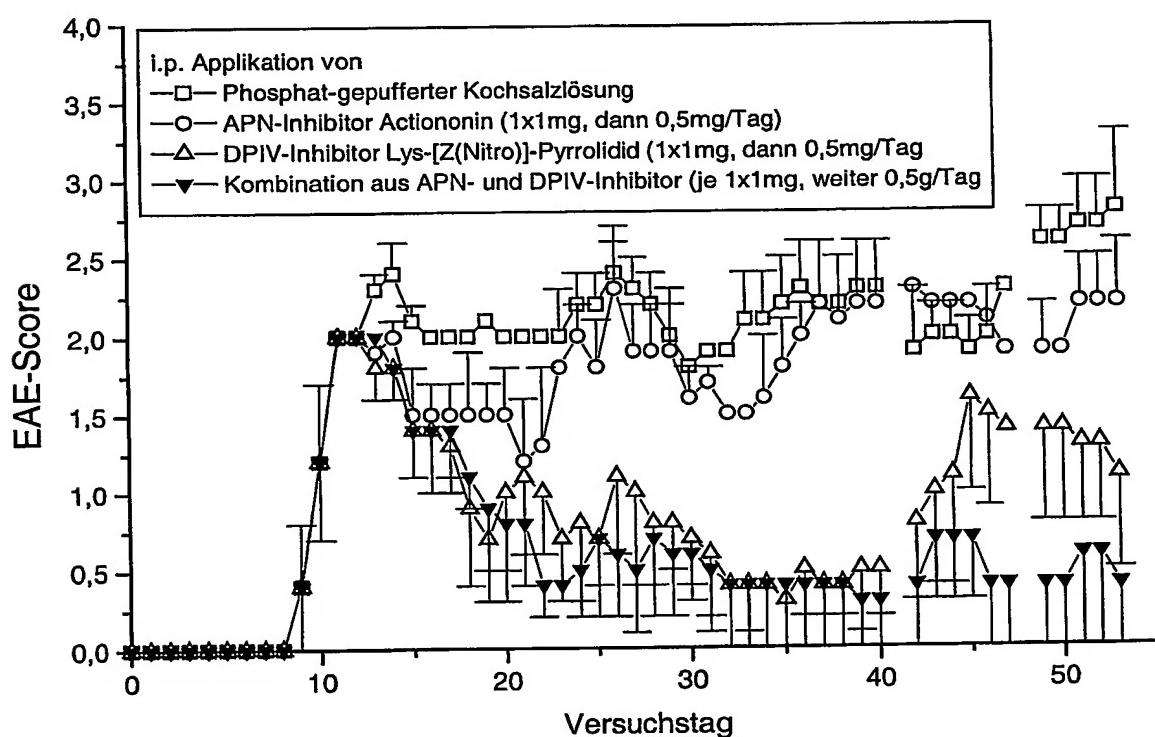
Zusammenfassung

Neue Alanyl-Aminopeptidasen-Inhibitoren zur funktionellen Beeinflussung unterschiedlicher Zellen und zur Behandlung immunologischer, entzündlicher, neuronaler und anderer Erkrankungen

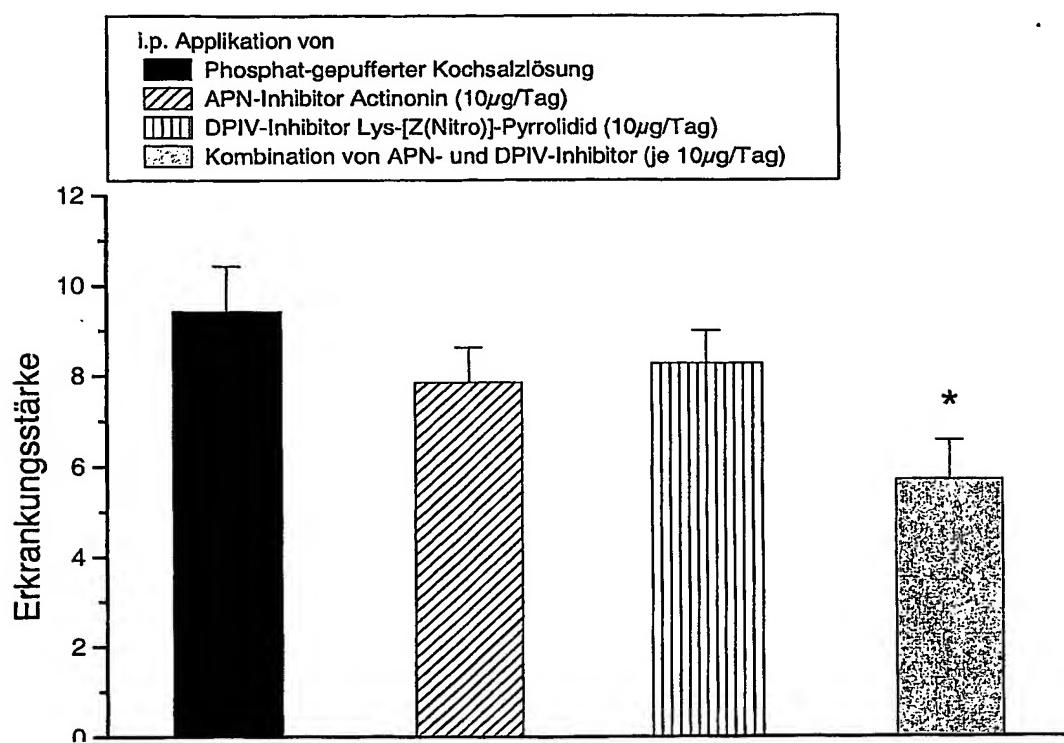
Die vorliegende Erfindung betrifft Substanzen, die Ala-p-Nitroanilid spaltende Peptidasen spezifisch inhibieren, für die Verwendung in der Medizin. Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung mindestens einer derartigen Substanz oder mindestens einer mindestens eine derartige Substanz enthaltenden pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen mit überschießender Immunantwort (Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatrejektionen), von anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, neuronalen Erkrankungen und zerebralen Schädigungen, Hauterkrankungen (u. a. Akne und Schuppenflechte), Tumorerkrankungen und speziellen Virusinfektionen (u. a. SARS).

(keine Figur)

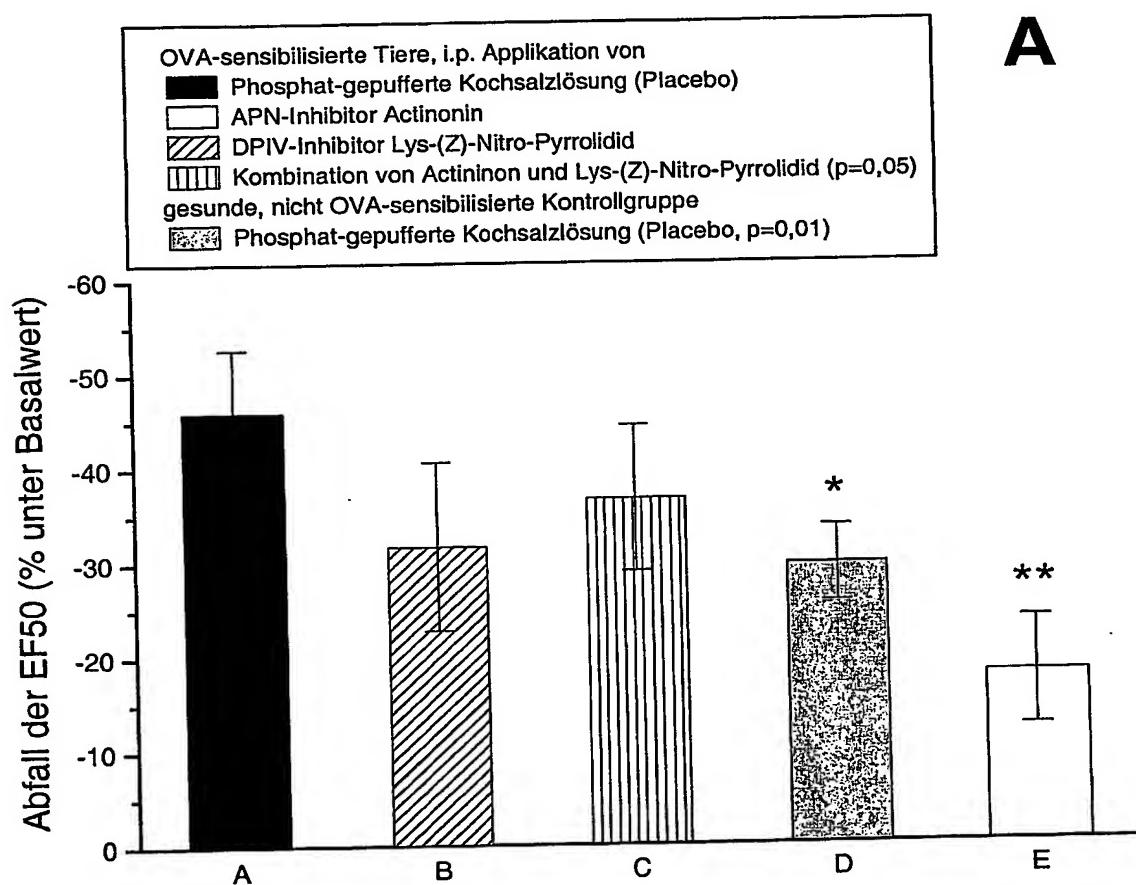
Figur 1



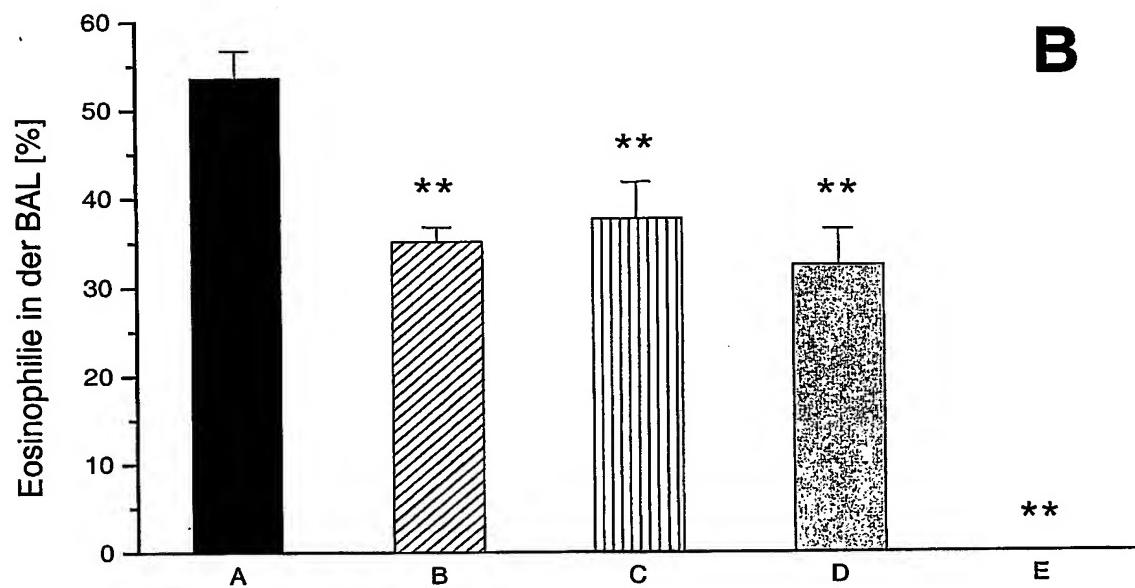
Figur 2



Figur 3 A



Figur 3 B



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.